

Postobstruktive Diurese bei Katzen mit FLUTD

—

Inzidenz und Assoziation mit labordiagnostischen Parametern in Blut und Urin

von Laura Maria Fröhlich

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

Postobstruktive Diurese bei Katzen mit FLUTD –
Inzidenz und Assoziation mit labordiagnostischen
Parametern in Blut und Urin

von Laura Maria Fröhlich
aus Göppingen

München 2016

Aus dem Zentrum für Klinische Tiermedizin der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Lehrstuhl für Innere Medizin für kleine Haustiere und Heimtiere

Arbeit angefertigt unter der Leitung von: Univ.-Prof. Dr. Katrin Hartmann

Mitbetreuung durch: Dr. med.vet. Roswitha Dorsch

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Joachim Braun

Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Katrin Hartmann

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Mathias Ritzmann

Tag der Promotion: 06. Februar 2016

Meiner Familie und Thiemo

in Liebe

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	1
II.	LITERATURÜBERSICHT	2
1.	Obstruktionen der unteren Harnwege bei Katzen.....	2
1.1.	Ätiologie der feline Harnröhrenobstruktion	2
1.1.1.	Idiopathische Zystitis	2
1.1.2.	Harnsteine.....	4
1.1.3.	Bakterielle Harnwegsinfektion.....	5
1.1.4.	Andere Ursachen	7
1.1.4.1.	Neoplasien.....	7
1.1.4.2.	Anomalien der Harnröhre.....	7
1.1.4.3.	Neurologisch bedingte Harnabsatzstörungen.....	8
1.2.	Klinische Symptome der Harnröhrenobstruktion	8
1.3.	Therapie der Obstruktion	9
1.4.	Komplikationen nach Beheben der Obstruktion	11
2.	Postobstruktive Diurese.....	12
2.1.	Durch die Obstruktion verursachte Veränderungen in der Niere.....	14
2.1.1.	Resistenz gegenüber dem Antidiuretischen Hormon	14
2.1.2.	Reduzierte Expression von Aquaporinen	15
2.1.3.	Erhöhte Aktivität von Cyclooxygenasen.....	16
2.1.4.	Vermehrte Produktion von Prostaglandinen	17
2.1.5.	Aktivierung purinerger Rezeptoren.....	18
2.1.6.	Hämodynamische Veränderungen	19
2.1.7.	Erhöhte Freisetzung von Stickoxid	19
2.1.8.	Verminderte Expression von Natriumtransportern	20
2.1.9.	Verminderte Expression von Harnstofftransportern	20
2.2.	Akkumulation harnpflichtiger Substanzen.....	21
2.2.1.	Harnstoff.....	21
2.2.2.	Elektrolyte	22
2.2.2.1.	Kalium.....	23
2.2.2.2.	Kalzium	24
2.2.2.3.	Natrium.....	24
2.2.3.	Glukose.....	25

2.2.4.	Akkumulation von Wasserstoff-Ionen, metabolische Azidose	26
2.3.	Akkumultaion zirkulierender, nicht harnpflichtiger Substanzen	27
2.3.1.	Atriales natriuretisches Peptid.....	27
III.	PUBLIKATION	29
IV.	DISKUSSION	39
V.	ZUSAMMENFASSUNG	53
VI.	SUMMARY.....	55
VII.	LITERATURVERZEICHNIS	56
VIII.	DANKSAGUNG	84

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ADH	Antidiuretisches Hormon	GFR	glomeruläre Filtrationsrate
ANP	atriales natriuretisches Peptid	H ⁺	Wasserstoff-Ion
AQP	Aquaporin	HCO ₃ ⁻	Bicarbonat
ATP	Adenosin-Triphosphat	HWI	Harnwegsinfektion
AVP	Arginin-Vasopressin	iCa	ionisiertes Kalzium
ANP	natriuretisches Peptid	K	Kalium
cAMP	zyklisches Adenosin-Monophosphat	[K]	Kaliumkonzentration
cGMP	zyklisches Guanosin-Monophosphat	MCD	medulläres Sammelrohr (medullary collecting duct)
CO ₂	Kohlenstoffdioxid	mRNA	mitochondriale Ribonukleinsäure
COX	Cyclooxygenase	Na	Natrium
EKG	Elektrokardiogramm	NaCl	Natriumchlorid
EP	Prostaglandin-Rezeptor	NDI	nephrogener Diabetes insipidus
FIC	feline idiopathische Zystitis	NO	Stickoxid
NPR	natriuretisches Peptid-Rezeptor	P2Y ₂	Purinerger Rezeptor Typ 2Y ₂

PGE	Prostaglandin	PGE	Prostaglandin E
FLUTD	feline lower urinary tract disease	PGF	Prostaglandin F
POD	postobstruktive Diurese	UT	Harnstofftransporter (Urea-transporter)
POD _{FR}	postobstruktive Diurese unter Einfluss der Infusionstherapie	V2	Vasopressin-Rezeptor
USG	Urinspezifisches Gewicht		

I. EINLEITUNG

Harnröhrenobstruktionen bei der Katze sind ein häufiger Notfall in der Kleintiermedizin (GERBER et al., 2008; SEGEV et al., 2011). Die häufigste Ursache sind Verlegungen der Harnröhre durch Entzündungspfropfen („urethral plugs“), durch eine idiopathische Zystitis (FIC) ausgelöste Entzündungen und Spasmen der Urethra und Harnsteine (LEKCHAROENSUK et al., 2002; GERBER et al., 2005; GERBER et al., 2008). Nach Beheben der Harnwegsobstruktion zeigen viele Patienten eine über einen längeren Zeitraum bestehende Polyurie, die als postobstruktive Diurese (POD) bezeichnet wird (BURROWS & BOVEE, 1978; FRANCIS et al., 2010; FREITAS et al., 2012). Der Pathomechanismus der POD ist noch immer nicht zur Gänze geklärt, obwohl mehrere humanmedizinische Studien und experimentelle Studien an Versuchstieren zu diesem Thema existieren (LI et al., 2001; NIELSEN et al., 2007; ZHANG et al., 2010). Im Moment geht man davon aus, dass es sich um ein multifaktorielles Geschehen handelt, bei dem verschiedene Faktoren inner- und außerhalb der Niere die Urinkonzentrationsfähigkeit beeinflussen (CAPELOUTO & SALTZMAN, 1993). Über die beteiligten Faktoren und deren tatsächliche Relevanz besteht jedoch noch einige Unklarheit. Bisher gibt es diverse Fallberichte aus der Humanmedizin, aber nur wenig Literatur zur POD bei der Katze (BURROWS & BOVEE, 1978; FRANCIS et al., 2010; FREITAS et al., 2012) und eine klinische Studie zur Häufigkeit der POD bei einer Gruppe von 33 Katzen mit natürlich entstandener Harnröhrenobstruktion. Das Ziel der vorliegenden Studie war es, die Inzidenz der POD nach natürlich aufgetretenen Harnwegsobstruktionen bei der Katze unter Berücksichtigung der verabreichten Infusionstherapie zu ermitteln. Zudem sollte untersucht werden, ob das Vorliegen oder die Schwere der POD mit biochemischen Veränderungen in Blut oder Urin assoziiert sind, die beim individuellen Patienten initial eine Vorhersage ermöglichen, ob eine POD zu erwarten ist und wie gravierend diese sein wird. Die vorliegende Studie ist die bisher erste, im Rahmen derer nicht nur die Inzidenz der POD, sondern auch die exakte Urinproduktion über einen Zeitraum von 48 Stunden ermittelt wurde. Zudem wurden, neben den Ergebnissen umfassender Blutuntersuchungen, auch die Ergebnisse der Urinalysen sowie die Auswirkung der Infusionstherapie in die Auswertung mit einbezogen.

II. LITERATURÜBERSICHT

1. Obstruktionen der unteren Harnwege bei Katzen

Harnröhrenobstruktionen bei Katzen, auch als obstruktive „feline lower urinary tract disease“ (FLUTD) bezeichnet, sind ein häufiger Notfall in der Kleintierpraxis. Erkrankungen der unteren Harnwege äußern sich unabhängig von der Ursache in einer Kombination der folgenden klinischen Symptome: Dysurie, Hämaturie, Pollakisurie, Periurie und Strangurie. Je nach Ursache und Schweregrad der Erkrankung, kann die FLUTD mit oder ohne Obstruktion der Harnröhre (obstruktiv oder nicht-obstruktiv) verlaufen. Aufgrund der anatomischen Verhältnisse beim Kater tritt eine Harnröhrenobstruktion fast ausschließlich bei männlichen Katzen auf, denn die Harnröhre ist hier wesentlich dünner und länger als bei weiblichen Tieren (RIESER, 2005).

1.1. Ätiologie der feline Harnröhrenobstruktion

Die häufigste Ursache von obstruktiver FLUTD ist die FIC, gefolgt von Harnsteinen und bakteriellen Harnwegsinfektionen (HWI) (LEKCHAROENSUK et al., 2002; GERBER et al., 2008; SAEVIK et al., 2011; SEGEV et al., 2011; DORSCH et al., 2014). Weniger häufige Ursachen sind urethrale Strikturen (KYLES et al., 2005), obstruierende Umfangsvermehrungen im unteren Harntrakt (SCHWARZ & WILLER, 1989; LEKCHAROENSUK et al., 2001a; COHEN et al., 2012; DORSCH et al., 2014), neurologische Erkrankungen und kongenitale Anomalien (LEKCHAROENSUK et al., 2001a). Iatrogen kann eine Harnwegsobstruktion beim weiblichen Tier auch im Zuge einer unsachgemäß durchgeführten Ovariohysterektomie durch Ligatur der Vagina distal der Ostia uretrae ausgelöst werden (FISCHER et al., 2009).

1.1.1. Idiopathische Zystitis

Bei der FIC handelt es sich um eine selbstlimitierende, häufig rezidivierende, in der Regel schubweise auftretende hochgradig schmerzhaft Entzündung der Harnblase ohne erkennbare Ätiologie (OSBORNE et al., 1996a). Sie kann mit oder ohne Obstruktion der Harnwege verlaufen. Obwohl Katzen jeden Alters und beiderlei Geschlechts betroffen sein können, tritt die obstruktive Form der FIC vor allem bei mittelalten kastrierten Katern auf (WILLEBERG & PRIESTER, 1976).

In verschiedenen retrospektiven Studien zur Ursache feline Harnwegserkrankungen wurde die FIC in 50,0 – 60,0 % der Fälle als Auslöser angegeben. Daher ist die FIC die häufigste Ursache der obstruktiven, sowie der nicht obstruktiven FLUTD (OSBORNE et al., 1984; GERBER et al., 2005; EGGERTSDOTTIR et al., 2007; BUFFINGTON, 2011; SAEVIK et al., 2011; DORSCH et al., 2014). Harnwegsobstruktionen im Zuge einer FIC können durch Spasmen der urethralen Muskulatur (SAEVIK et al., 2011), aber auch durch sogenannte „urethral plugs“ (Entzündungspfröpfe) aus kolloidalen Entzündungsprodukten entstehen, in die sich eventuell zusätzlich vorhandene kristalline Strukturen einlagern können (OSBORNE et al., 1996b).

Die genaue Ursache der FIC ist nicht bekannt, doch der aktuelle Konsens ist, dass sie durch eine Kombination exogener und intrinsischer Faktoren ausgelöst wird (KRUGER et al., 2009; DEFAUW et al., 2011). Zu den exogenen prädisponierenden Faktoren zählen die ausschließliche Wohnungshaltung (SEGEV et al., 2011), überwiegende Fütterung von Trockenfutter (BUFFINGTON, 1994; JONES et al., 1997; MARKWELL et al., 1998), Übergewicht und mangelnde Bewegung (WILLEBERG & PRIESTER, 1976; DEFAUW et al., 2011). Zudem gibt es Hinweise darauf, dass besonders nervöse, ängstliche Tiere häufiger an FIC erkranken (BUFFINGTON et al., 2006b; DEFAUW et al., 2011). Es wird davon ausgegangen, dass negativer Stress (WESTROPP et al., 2006) eine wesentliche Rolle in der Pathogenese der FIC spielt, weswegen vermutlich Tiere aus Mehrkatzenhaushalten (DEFAUW et al., 2011) mit ungeeigneter Vergesellschaftung (CAMERON et al., 2004) überrepräsentiert sind. Während in zwei Studien eine Rasseprädisposition für Perserkatzen (WILLEBERG & PRIESTER, 1976) oder Rassekatzen generell (CAMERON et al., 2004) ermittelt wurden, konnte eine solche in anderen Studien nicht bestätigt werden (DEFAUW et al., 2011; DORSCH et al., 2014). Aktuelle Studien haben gezeigt, dass bei Katzen mit FIC neben exogenen Stressoren (CAMERON et al., 2004; BUFFINGTON et al., 2006a; SEGEV et al., 2011) auch lokale Veränderungen der Harnblasenwand und neuroendokrine Prozesse eine Rolle spielen. Die Veränderungen in der Blasenwand von Katzen mit FIC besitzen eine bemerkenswerte Ähnlichkeit mit den Befunden, die bei der idiopathischen Zystitis der Frau festgestellt wurden (BUFFINGTON, 1994; LAVELLE et al., 2000). Dazu zählen unter anderem Veränderungen in der die Harnblase

auskleidenden Schutzschicht aus Glykosaminoglykanen (PEREIRA et al., 2004; BIRDER et al., 2011; WU et al., 2011), Abweichungen im zentralen, peripheren, sensorischen und sympathischen Nervensystem (BIRDER et al., 2010) und Änderungen in der Signalkaskade des Urothels (BIRDER & ANDERSSON, 2013). In einer Studie wurde auch festgestellt, dass Katzen mit FIC signifikant kleinere Nebennieren aufwiesen, was vermutlich zu Imbalancen des neuroendokrinen Systems führt (WESTROPP et al., 2003). Diskutiert werden außerdem mykologische und virale Agentien als Auslöser (GASKELL et al., 1979; KRUGER & OSBORNE, 1990; KRUGER et al., 1991), obwohl bisher kein sicherer Nachweis einer infektiösen Beteiligung erbracht werden konnte (KRUGER et al., 1996; LUND et al., 2012).

1.1.2. Harnsteine

Urolithen sind in 12,0 – 22,0 % der Fälle Ursache von Harnröhrenobstruktion (GERBER et al., 2005; SAEVIK et al., 2011). Bei ungefähr 90 % der Steine im unteren Harntrakt der Katze handelt es sich um Struvitsteine oder Kalziumoxalatsteine (HOUSTON et al., 2003; HOUSTON & MOORE, 2009; OSBORNE et al., 2009a; HESSE et al., 2012). Während in den 1980er Jahren sowohl in den USA als auch in Europa der weitaus überwiegende Teil der Harnsteine Struvitsteine waren, ist die Prävalenz von Kalziumoxalatsteinen seit der Jahrtausendwende deutlich angestiegen, sodass Kalziumoxalatsteine mittlerweile mit ungefähr derselben Häufigkeit (38,7 – 50,0 %) diagnostiziert werden wie Struvitsteine (44,0 – 51,2 %) (HOUSTON et al., 2003; LEKCHAROENSUK et al., 2005; CANNON et al., 2007; HESSE et al., 2012). Weitaus seltener wurden Carbonapatit- (1,7 %), Cystin- (0,1 - 0,5 %), Ammoniumurat- (1,7 %), Xanthin- (0,3 %), Brushit-, Newberyite und Siliciumsteine (< 0,1 %) gefunden (HESSE et al., 2012).

Im Gegensatz zu Hunden, bei denen die Struvitsteinbildung fast immer durch Urease-bildende Bakterien ausgelöst wird, handelt es sich bei Katzen überwiegend um sterile Steine (LULICH et al., 2013). Bereits seit 30 Jahren ist bekannt, dass der Gehalt an Magnesium, Phosphat und Protein im Futter in Verbindung mit einem alkalischen pH-Wert des Urins Faktoren sind, die mit der Bildung von Struvitsteinen zusammenhängen (FINCO et al., 1985). Im Jahr 2000 zeigten Osborne et al., dass es möglich ist, Struvitsteine durch die Fütterung ansäuernder Diäten aufzulösen. Daraufhin wurden von der Futtermittelindustrie

zur Struvitsteinprophylaxe ansäuernden Magnesium-armen Diäten produziert, worauf hin die Häufigkeit von Struvitsteinen abnahm, jedoch die der Kalziumoxalatsteine in gleichen Maße zunahm (OSBORNE et al., 2009b; HESSE et al., 2012). Neben der Fütterung wurden als weitere prädisponierende Faktoren für die Bildung von Struvitsteinen, fehlender Zugang ins Freie, Übergewicht und Stress als Risikofaktoren ermittelt (LEKCHAROENSUK et al., 2000).

Tiere mit Struvitsteinen sind meist jünger als solche mit Kalziumoxalaturolithiasis (THUMCHAI et al., 1996; LEKCHAROENSUK et al., 2000; HESSE et al., 2012). Die Geschlechterverteilung wird kontrovers diskutiert. In einigen Studien waren weibliche Tiere (LING et al., 1990; THUMCHAI et al., 1996; LEKCHAROENSUK et al., 2000) häufiger betroffen, in einer anderen männliche (HESSE et al., 2012).

Kalziumoxalatsteine bilden sich in saurem Urin (LEKCHAROENSUK et al., 2001b; LULICH et al., 2004) und werden ebenfalls bei männlichen und weiblichen Tieren nahezu aller Rassen gefunden. Bezüglich Geschlechter- und Rasseprädispositionen wurden auch für Kalziumoxalatsteine kontroverse Ergebnisse ermittelt. In einer Studie konnte keine Geschlechtsprädisposition festgestellt werden (KIRK et al., 1995), in einer anderen Studie waren weibliche (HOUSTON et al., 2003), und in einer weiteren männliche (LEKCHAROENSUK et al., 2000) Tiere häufiger betroffen. In einigen Studien wurde eine gewisse Rasseprädisposition für Perserkatzen vermutet, weil sie im Vergleich zur übrigen Klinikpopulation überrepräsentiert waren (HOUSTON et al., 2003; HESSE et al., 2012). Katzen mit Kalziumoxalat-Urolithiasis waren älter als Katzen mit Struvitsteinen (LEKCHAROENSUK et al., 2000; HESSE et al., 2012).

1.1.3. Bakterielle Harnwegsinfektion

Harnröhrenobstruktionen aufgrund primärer bakterieller Infektionen sind eher selten (GERBER et al., 2005; EGGERTSDOTTIR et al., 2007). So war in einer Studie aus der Schweiz bei keiner von 45 Katzen mit obstruktiver FLUTD eine HWI die Ursache der Obstruktion (Gerber et al., 2005). In einer Studie aus Norwegen hatten drei von 34 Katzen (8,9 %) (SAEVIK et al., 2011) und in einer Studie aus Deutschland 16/159 Katzen (10,0%) (DORSCH et al., 2014) mit obstruktiver FLUTD eine primäre HWI. Häufiger handelt es sich bei Katzen mit Urethraobstruktion, bei denen eine HWI diagnostiziert wird, um

Sekundärinfektionen bei gleichzeitiger Urolithiasis (LING et al., 1990; SAEVIK et al., 2011).

Auch während der Therapie der Obstruktion kann es zu aufsteigenden Infektionen kommen, beispielsweise nach transurethraler Katheterisierung (BARSANTI et al., 1992) oder bei der Verwendung von Harnblasenverweilkathetern (LEES, 1996; HUGONNARD et al., 2013). Auch nach Urethrostomie wurde einer erhöhte Inzidenz aufgestiegener Infektionen von 22,0 – 30,0 % festgestellt (GRIFFIN & GREGORY, 1992; OSBORNE et al., 1996d). Die Angaben zur Prävalenz der bakteriellen HWI bei der Katze variieren stark (2,0 – 33,0 %) (WOOLEY & BLUE, 1976; KRUGER et al., 1991; GERBER et al., 2005; EGGERTSDOTTIR et al., 2007; BAILIFF et al., 2008; SAEVIK et al., 2011; DORSCH et al., 2014; LUND et al., 2015). Zumeist sind ältere (über zehn Jahre), weibliche Katzen betroffen (LEKCHAROENSUK et al., 2001a; DORSCH et al., 2014). Ein Grund dafür ist sicherlich die höhere Prävalenz von Erkrankungen, die eine lokale oder systemische Immunsuppression bedingen und damit für HWI prädisponieren (z.B. chronische Nierenerkrankung, Hyperthyreose, Diabetes mellitus) bei älteren Katzen (MAYER-ROENNE et al., 2007; LITSTER et al., 2009), sowie die anatomischen Verhältnisse der Harnröhre bei weiblichen Tieren. Die Prävalenz von HWI bei Katzen mit Hyperthyreose wurde mit 12,0 – 20,0 % angegeben, bei Katzen mit Diabetes mellitus mit 12,0 – 13,0 % und bei Katzen mit chronischen Nierenerkrankungen mit 13,2 – 22,0 % (MAYER-ROENNE et al., 2007; BAILIFF et al., 2008). In Norwegen scheinen Katzen eventuell aus bisher nicht geklärten Gründen ein erhöhtes Risiko für HWIs aufzuweisen (EGGERTSDOTTIR et al., 2007; SAEVIK et al., 2011; LUND et al., 2015). und auch in einer aktuellen retrospektiven Studie aus Deutschland wurden bakterielle HWIs bei Katzen mit FLUTD-Symptomen nach FIC am zweithäufigsten diagnostiziert (DORSCH et al., 2014). Die meisten Katzen mit primärer HWI und FLUTD-Symptomen waren aber weibliche Tiere und hatten keine Harnwegsobstruktion. Die am häufigsten isolierten Bakterienspezies sind *Escherichia coli* (37,3 – 42,3 %) (ALBRIGHT et al., 1946; LITSTER et al., 2007; DORSCH et al., 2015), *Staphylococcus felis* (15,6 - 19,8 %) (LITSTER et al., 2007), *Enterococcus* species (spp.) und *Streptococcus* spp. (19,3 %) (DORSCH et al., 2015).

1.1.4. Andere Ursachen

Obwohl die FIC, mit oder ohne Bildung von Entzündungspfropfen, und Urolithiasis, und mit deutlichem Abstand HWIs, die häufigsten Ursachen für Harnwegsobstruktionen bei der Katze sind, gibt es noch andere, seltenere Erkrankungen, die zu einer Verlegung der Harnröhre führen können. Da auch diese sich zumeist mit den klassischen klinischen Symptomen – Periurie, Hämaturie, Pollakisurie und Strangurie bis zur Obstruktion – äußern, können sie zum Symptomenkomplex der FLUTD gezählt werden.

1.1.4.1. Neoplasien

Neoplasien des Harntraktes treten bei Katzen sehr selten auf und werden nur mit einer Häufigkeit von maximal 2,0 % als Ursache für FLUTD angegeben (KRUGER et al., 1991; LEKCHAROENSUK et al., 2001a; GERBER et al., 2005). Da in den Studien nicht zwischen obstruktiver und nicht obstruktiver Form unterschieden wurde, dürfte die Prävalenz von Harnwegsobstruktionen durch Neoplasien noch geringer sein, da Neoplasien eine chronisch progressive Erkrankung darstellen und in den meisten Fällen diagnostiziert werden, bevor sie zur kompletten Verlegung der Harnröhre führen. Am häufigsten werden Übergangszellkarzinome, Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome beschrieben (SCHWARZ & WILLER, 1989). Aber auch undifferenzierte Karzinome, Leiomyosarkome und Myxosarkome (OSBORNE et al., 1968; GUNN-MOORE, 2003), sowie maligne Lymphome (BENIGNI et al., 2006) und Nervenscheidentumoren (PAVIA et al., 2012) kommen im unteren Harntrakt vor. Umfangsvermehrungen im Bereich des Trigonum vesicae oder weiter distal können die Urethra verlegen und damit zur Obstruktion führen. Weiter kranial gelegene Neoplasien können den Patienten für rezidivierende Harnwegsinfektionen prädisponieren, oder lokal zu Irritationen und Entzündungssymptomen führen. In einer Studie wurde eine höhere Inzidenz bei weiblichen Tieren angegeben (LEKCHAROENSUK et al., 2001a).

1.1.4.2. Anomalien der Harnröhre

Angeborene Missbildungen des Urogenitaltrakts sind nur sehr selten der Auslöser von Harnwegsobstruktionen. Beschrieben wurden Malpositionen der Urethra und Strikturen der Harnröhre (LEKCHAROENSUK et al., 2001a; GERBER et al., 2005). LEKCHAROENSUK und Mitarbeiter stellten kongenitale Defekte vor

allem bei Perser- und Manx-Katzen fest (LEKCHAROENSUK et al., 2001a). Traumatische Strikturen der Harnröhre spielen vor allem bei männlichen Katzen eine Rolle. Sie kann die Folge von Selbsttraumatisierung sein, besonders bei Katern, die häufiger Harnabsatzprobleme haben und daher zu übermäßigem Belecken des Penis neigen. Auch wiederholtes Katheterisieren bei obstruktiver FLUTD kann zu Strikturbildung in der Urethra führen (LEKCHAROENSUK et al., 2001a; CORGOZINHO et al., 2007).

1.1.4.3. Neurologisch bedingte Harnabsatzstörungen

Primär neurologische bedingte Harnabsatzstörungen können durch Läsion des Plexus sacralis entstehen (JEZERNIK et al., 2001) und traumatischen Ursprungs sein, beispielsweise durch einen Autounfall oder im Rahmen eines Kippfenstersyndroms. Sehr seltene neurologische Störungen des Urinabsatzes sind die meist nicht komplett obstruktiv verlaufende Reflexdyssynergie (LEKCHAROENSUK et al., 2001a) oder die Feline Dysautonomie (Key-Gaskell-Syndrom) (NOVELLAS et al., 2010).

1.2. Klinische Symptome der Harnröhrenobstruktion

Kater mit vollständiger Harnröhrenobstruktion präsentieren sich nach unterschiedlich lange bestehenden Symptomen von FLUTD (Strangurie, häufiges Aufsuchen der Katzentoilette, Vokalisieren beim Versuch, Urin abzusetzen, erfolglose Versuche, Urin abzusetzen) oft mit deutlich reduziertem Allgemeinbefinden und hochgradig schmerzhaftem kaudalem Abdomen (SEGEV et al., 2011). Häufig erhobene klinische Befunde sind außerdem Dehydratation, Polypnoe, Tachy- oder Bradykardie und Hypothermie (FRANCIS et al., 2010). Typische Veränderungen der Laborbefunde sind metabolische Azidose, Hyperkaliämie, Hypokalzämie und postrenale Azotämie (BURROWS & BOVEE, 1978; KYLES et al., 2005; FRANCIS et al., 2010; FREITAS et al., 2012), wobei BURROWS und Mitarbeiter feststellten, dass sich diese Werte bei Patienten, die 24 Stunden obstruiert waren, nicht signifikant unterschieden von denen, die länger als 48 Stunden obstruiert waren (BURROWS & BOVEE, 1978). Ein Stressleukogramm kann ebenfalls vorliegen. Die Urinuntersuchung ergibt ein variables Urinspezifisches Gewicht (USG), das sowohl in Normalbereich zwischen 1035 und 1050, aber auch > 1050, sowie < 1035 sein kann (BAILIFF et al., 2008; LITSTER et al., 2009; SAEVIK et al., 2011). Der Urin-pH liegt häufig

> 6,5; zudem werden oft Hämaturie, Proteinurie und Pyurie festgestellt. Das Vorliegen einer Bradykardie oder Bradyarrhythmie weist meist auf das Vorliegen einer ausgeprägten Hyperkaliämie und/oder Hypokalzämie hin.

1.3. Therapie der Obstruktion

Die langfristige Therapie der obstruktiven FLUTD richtet sich prinzipiell nach der Ätiologie, initial ist sie aber für alle Formen weitgehend gleich. Die wichtigsten Aspekte der initialen Therapie sind die Stabilisierung des Patienten, basierend auf dessen Zustand, die Applikation von Analgetika, und das Beheben der Harnwegsobstruktion.

Während sich die biochemischen Veränderungen im Normalfall unter geeigneter Infusionstherapie von selbst normalisieren, sobald der Urinabfluss gewährleistet ist (BURROWS & BOVEE, 1978; KOLATA, 1984; CUNHA et al., 2010), kann eine lebensbedrohliche Elektrolytverschiebung initial ein medikamentöses Eingreifen erforderlich machen. Liegt eine Hyperkaliämie mit entsprechenden klinischen Symptomen vor (Bradyarrhythmien mit charakteristischen EKG-Veränderungen), kann Kalziumglukonat intravenös verabreicht werden, um kurzfristig die Effekte am Herzmuskel zu antagonisieren. Zudem können glukosehaltige Infusionen und kurzwirksames Insulin verabreicht werden, um über den Glukose-Co-Transport den Kaliumtransport aus dem Blut in die Körperzellen zu beschleunigen und die Homöostase wieder herzustellen (SCHAER, 1982; PHILLIPS & POLZIN, 1998). Bei ausgeprägter metabolischer Azidose kann diese mit Natriumbikarbonat ausgeglichen werden.

Da Harnwegsobstruktionen sehr schmerzhaft sind, sollten alle Patienten mit geeigneten Analgetika behandelt werden. Zu diesem Zweck hat sich, vor allem in der initialen Phase, die Verabreichung von Opioiden bewährt. Der Einsatz von nicht-steroidalen Antiphlogistika ist ebenfalls möglich, sollte aber aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften erst erfolgen, wenn der Patient stabilisiert ist, die Nierenwerte sich normalisiert haben und selbstständige Futteraufnahme erfolgt.

Die Harnwegsobstruktion wird behoben, indem in Sedation oder Narkose transurethral ein Harnkatheter in die Harnblase platziert wird. Dann wird die Blase mit steriler 0,9 %-iger Kochsalzlösung gespült (BURROWS & BOVEE, 1978; KOLATA, 1984; OSBORNE et al., 1996e). Über die Verwendung von

Blasenverweilkathetern, die Verweildauer, sowie die zu bevorzugenden Kathetertypen existieren kontroverse Meinungen. Einerseits besteht ein erhöhtes Risiko für aufsteigenden HWIs bei Verwenden eines Verweilkatheters (HUGONNARD et al., 2013), andererseits können auch durch häufiges Rekatheterisieren mehr Keime in die Blase geschoben werden (MARTINEZ-RUZAFÁ et al., 2012). Zudem ist für das Katheterisieren in der Regel jedes Mal eine erneute Sedation erforderlich. Die Urethra kann einerseits durch das Katheterisieren, andererseits aber auch durch den Katheter selbst (Material, Beschaffenheit) verletzt werden (CORGOZINHO et al., 2007). In einer Studie wurde festgestellt, dass die Reobstruktionsrate signifikant niedriger war, wenn der Harnkatheter über 26 Stunden belassen wurde (EISENBERG et al., 2013). Wenn ein Katheter gelegt und belassen wird, sollte er an ein geschlossenes Harnsammelsystem angeschlossen und idealerweise nicht mehr davon getrennt werden, um aufsteigende HWIs zu vermeiden (HOLROYD & HUMM, 2015). Ist der Patient nicht stabil genug, um für die Kathetersierung anästhesiert zu werden, so kann alternativ eine dekompressive Zystozentese durchgeführt werden. Hierbei besteht allerdings das Risiko einer Blasenruptur mit Ausbildung eines Uroperitoneum (STAFFORD & BARTGES, 2013). Allerdings kam es in einer Studie, in der bei 192 Katzen dekompressive Zystozentesen vor der Katheterisierung durchgeführt wurden, bei keinem Tier zu einer Blasenruptur, so dass das Risiko für diese Komplikation als gering anzusehen ist (HALL et al., 2015). Ein anderer Autor berichtet, dass es eher durch Traumatisierung der Urethra beim Katheterisieren gehäuft zur Ausbildung eines Uroperitoneum kommt (AUMANN et al., 1998).

In einer aktuellen Studie wurde die post-anästhetische Erholungsphase bei Patienten mit Harnwegsobstruktion bei verschiedenen Anästhesieprotokollen untersucht. Dabei wurde kein gravierender Unterschied zwischen der Narkose mit Propofol und der Narkose mit Ketamin und Midazolam festgestellt (FREITAS et al., 2012). Intravenöse Infusionstherapie sollte aufgrund der Dehydratation und der durch die Obstruktion eingeschränkten renalen Perfusion bei jedem Patienten durchgeführt werden, um weitere Schädigung der Niere zu minimieren (POLZIN et al., 1996; RIESER, 2005).

Zusätzlich können, vor allem bei sehr nervösen Patienten, Sedativa zum Einsatz kommen. Acepromazin, sowie Benzodiazepine wie Midazolam und Diazepam

bewirken zudem eine Relaxation des urethralen Sphinkters und der urethralen Muskulatur. Aufgrund der blutdrucksenkenden Wirkung sollten sie erst nach initialen Stabilisierungsphase zum Einsatz kommen, um die renale Perfusion nicht zu reduzieren. Während der Anwendung sollte auf Anzeichen einer Hypotension geachtet werden. Für Benzodiazepine sind, neben paradoxen Reaktionen (LEVY et al., 1994), idiosynkratische Medikamentenreaktionen beschrieben, darunter unter anderem fulminantes Leberversagen (CENTER et al., 1996).

Die weiterführende, langfristige Therapie richtet sich nach der Ursache der Obstruktion. Unterstützend können zu Beginn Medikamente eingesetzt werden, die eine relaxierende Wirkung auf den Spincter vesicae besitzen, wie Phenoxybenzamin oder Prazosin. Beide wirken als selektive α -Adrenorezeptor-Antagonisten und haben eine muskelrelaxierende Wirkung auf den urethralen Sphinkter (DANUSER & THOR, 1995; HETRICK & DAVIDOW, 2013). Da sie allerdings auch blutdrucksenkende Eigenschaften haben, ist ihre Anwendung erst nach Stabilisierung des Patienten angezeigt.

1.4. Komplikationen nach Beheben der Obstruktion

Durch die Katheterisierung (GRIFFIN & GREGORY, 1992; OSBORNE et al., 1996d) können Bakterien in die Blase gelangen, wodurch es zu HWI kommen kann (LEES et al., 1980; LEES et al., 1981; MARTINEZ-RUZAFa et al., 2012; HUGONNARD et al., 2013). Es kann zu Verletzungen der Harnröhre mit nachfolgender Strikturbildung kommen (CORGOZINHO et al., 2007). Durch die Überdehnung der Harnblase kann nachfolgend eine Atonie eintreten, die nicht oder nur sehr langsam reversibel verlaufen kann. Durch Schädigung der Nerven im Bereich des M. detrusor kann Inkontinenz auftreten. Häufig sind auch Rezidive der Obstruktion zu beobachten, die eine erneute Katheterisierung erforderlich machen (GERBER et al., 2008; HETRICK & DAVIDOW, 2013). Außerdem kann es zur Ausbildung einer postobstruktiven Diurese (POD) kommen (FRANCIS et al., 2010; FREITAS et al., 2012). Diese mitunter massive und nicht an den Hydratationszustand des Patienten angepasste Produktion von Urin (HARRIS & YARGER, 1975) kann unbehandelt zu weiterer Dehydratation führen und den Patienten gefährden (BURROWS & BOVEE, 1978; FRANCIS et al., 2010; FREITAS et al., 2012).

2. Postobstruktive Diurese

Eine der wichtigsten Funktionen der Niere ist ihre Fähigkeit, je nach Hydratationszustand des Körpers mehr oder weniger konzentrierten Urin zu produzieren. Die bedarfsgerechte Aufrechterhaltung des Wasserhaushaltes wird durch viele Faktoren gesteuert und beeinflusst. Die Fähigkeit, Harn zu konzentrieren, hängt im Wesentlichen von der Existenz, Länge und Permeabilität der Henle-Schleife (MORGAN & BERLINER, 1968) und den Gegenstromsystemen ab. Zur Henle-Schleife zählen der Proximale Tubulus (Pars recta), der ab- und aufsteigende Schenkel des Intermediärtubulus (Pars descendens und Pars ascendens) und der distale Tubulus. Im distalen Tubulus wird unter normalen Umständen kaum Wasser resorbiert, erst durch Ausschüttung des Antidiuretischen Hormons (ADH, auch als Arginin Vasopressin (AVP) bezeichnet) aus dem Hypophysenhinterlappen wird die Wasserpermeabilität im distalen Tubulus und im Sammelrohr erhöht und der Harn somit stärker konzentriert (BERLINER et al., 1958; BERLINER & BENNETT, 1967). Die Anordnung der Abschnitte der Henle-Schleife mit ihrer „Haarnadelform“ ist erforderlich, um das Gegenstromprinzip umzusetzen, welches wiederum grundlegend für die Fähigkeit der Niere der Säugetiere ist, Harn zu konzentrieren. Im Gegenzug dazu ist die Wasserimpermeabilität im aufsteigenden Schenkel der Henle-Schleife essentiell für die Verdünnung des Urins in der Diurese (FENTON & KNEPPER, 2007).

Als Diurese bezeichnet man einen Zustand der im Vergleich zur Normalsituation erhöhten Urinproduktion. Die Normalsituation wird demgegenüber als Antidiurese bezeichnet, da die Hauptaufgabe der Niere im Rückresorbieren von Flüssigkeit aus dem Primärharn besteht, und eine weitere Verdünnung eher selten erforderlich ist. Es können drei Formen der Diurese unterschieden werden: Wasserdiurese (ADH-vermittelt), Druckdiurese durch gesteigerte Durchblutung und osmotische Diurese durch Filtration osmotisch aktiver Substanzen, die nicht rückresorbiert werden.

Die POD wurde, relativ wage, definiert als eine übermäßige, unangemessene Produktion von Urin, die ungeachtet des Hydratationszustandes des Patienten den physiologische Referenzwert von 1 bis 2 Millilitern pro Kilogramm Körpergewicht und Stunde übersteigt und nach dem Überwinden eines Zustandes funktioneller Anurie auftritt (HARRIS & YARGER, 1975). POD kann bei

verschiedenen Säugetierspezies, inklusive Mensch und Katze, nach Harnwegsobstruktionen beobachtet werden (BURROWS & BOVEE, 1978; CAPELOUTO & SALTZMAN, 1993; ROEHRBORN, 2002; FRANCIS et al., 2010; FREITAS et al., 2012). Die POD wurde als selbstlimitierendes Geschehen beschrieben, das einige Tage bis zu einem Monat anhalten kann (FROKIAER et al., 1996; LI et al., 2001; NIELSEN et al., 2007).

Je nach Autor und Studie variieren auch die Angaben zur Prävalenz von POD nach Harnwegsobstruktionen zwischen 46,0 (Katze) und 100,0 % (Katze, Hund, Ratte) (JAENIKE, 1972; HARRIS & YARGER, 1975; SONNENBERG & WILSON, 1976; GULMI et al., 1995; FRANCIS et al., 2010; FREITAS et al., 2012).

Die Prävalenz von POD in den experimentellen Studien ist deutlich höher, als bei den natürlich aufgetretenen Fällen. So zeigten beispielsweise alle Ratten, bei denen über einen Zeitraum von 24 Stunden ein- oder beidseits die Harnleiter ligiert worden waren, nach Entfernen der Ligaturen Polyurie (FRADET et al., 1988). Bei Hunden wurden in einer Studie ebenfalls ein- oder beidseitig die Ureteren blockiert. Alle Versuchstiere zeigten Polyurie, wobei die POD stärker ausfiel, wenn beide Ureteren ligiert waren (FRADET et al., 1988). Der Verlauf der polyurischen Phase ist demnach unterschiedlich, je nachdem ob nur eine oder beide Nieren durch die Harnwegsobstruktion betroffen sind (BERCOVITCH et al., 1971; SONNENBERG & WILSON, 1976; HSU et al., 1978; CAPELOUTO & SALTZMAN, 1993). Bei experimentell ausgelöster Harnröhrenobstruktion zeigten FREITAS et al. (2012), dass zehn von zehn untersuchten Katzen, deren Harnkatheter für 24 Stunden blockiert worden war, bereits zwei Stunden nach Beheben der Obstruktion deutliche Polyurie aufwiesen (FREITAS et al., 2012).

In der einzigen Studie zu natürlich aufgetretenen Harnwegsobstruktionen bei Katzen von FRANCIS et al. (2010) zeigten dagegen sechs Stunden nach Beheben der Obstruktion nur 46,0 % (n = 13/28) der Katzen Polyurie. Erst nach 30 Stunden stieg die Inzidenz auf 100 % (n = 13/13). Die Autoren stellten fest, dass die Wahrscheinlichkeit, POD zu entwickeln, nach 18-24 Stunden, 30-36 Stunden und 42-48 Stunden wesentlich höher ist als sechs bis zwölf Stunden nach Beheben der Obstruktion. In einer humanmedizinischen Studie entwickelten 54,0 % der Personen POD. Die POD setzte im Mittel nach drei Stunden ein und dauerte bis zu 18 Tagen (HAMDI et al., 2012).

Die Pathogenese der POD ist nicht vollständig geklärt (NIELSEN et al., 2007; ZHANG et al., 2010). Früher wurde die POD als eine Form der osmotischen Diurese interpretiert, ausgelöst durch zunächst die Retention und dann den schnellen Abgang harnpflichtiger, osmotisch wirksamer Substanzen (WILSON & HONRATH, 1976). Aktuelle Studien deuten jedoch darauf hin, dass weniger die Akkumulation potentiell diuretisch wirkender Stoffe im peripheren Blut, als eher Veränderungen der intrinsischen renalen Signalkaskade die übermäßige, unkontrollierbare Urinproduktion bewirken könnten.

2.1. Durch die Obstruktion verursachte Veränderungen in der Niere

Eine komplette Harnwegsobstruktion (ungeachtet dessen, ob es sich um eine Harnröhren- oder bilaterale Harnleiterobstruktion handelt) führt zu funktionaler Anurie, das heißt, es kann kein Urin mehr ausgeschieden werden. Es kommt zur Akkumulation harnpflichtiger Substanzen im Blut und zum Rückstau von Urin in die Niere.

2.1.1. Resistenz gegenüber dem Antidiuretischen Hormon

ADH spielt eine wesentliche Rolle für die Rückresorption von Wasser aus dem distalen Tubulus und dem Sammelrohr und reguliert die Osmolalität der Körperflüssigkeiten (SANDS, 1999). SONNENBERG et al. stellten 1976 mittels Mikrokatheterisierung der Nierensegmente von uni- und bilateral Ureter-ligierten Ratten fest, dass es sich beim medullären Sammelrohr (medullary collecting duct, MCD) um das durch die Obstruktion hauptsächlich betroffene Segment des Nephrons handelt (SONNENBERG & WILSON, 1976). Da in diesem Segment nur eine ADH-vermittelte Antidiurese über ADH-gesteuerte (DIGIOVANNI et al., 1994; KNEPPER et al., 1994) Wasser-Kanäle stattfinden kann (BROWN et al., 1988; AGRE et al., 1993; ZHANG et al., 2010), muss also dieser Rückresorptionsmechanismus während der POD gestört sein.

Die experimentelle intravenöse Verabreichung von ADH während der POD führte nicht zur Reduktion der Urinproduktion (YARGER et al., 1972). Dies zeigt, dass kein Mangel an ADH, sondern eine Resistenz gegenüber ADH vorliegt. Bei der POD handelt es sich also um eine erworbene temporäre Form von nephrogenem Diabetes insipidus (acquired nephrogenic diabetes insipidus, aNDI) (FROKIAER et al., 1999; NIELSEN et al., 1999; HONG et al., 2000).

2.1.2. Reduzierte Expression von Aquaporinen

Die zentrale Rolle, die ADH in der Antidiurese spielt, beruht vornehmlich auf der ADH-abhängigen Expression von cAMP-gesteuerten Wasserkanälen, sogenannte Aquaporine (AQP) im MCD (DENKER et al., 1988; NIELSEN et al., 1993). AQP sind Glykoproteine, die sich in den Zellmembranen diverser Organe befinden (z. B. Niere, Gallengang, Trachea, Gehirn, Lunge, Haut, Geschlechtsorgane) und dort als hoch-selektive, bidirektionale Kanäle entlang des osmotischen Gradienten für bestimmte Moleküle und Wasser fungieren.

Bisher sind 13 AQP-Isoformen bekannt (VERKMAN & MITRA, 2000; NIELSEN et al., 2007), von denen acht in der Niere vorkommen (NIELSEN et al., 1999; NIELSEN et al., 2007). Am bedeutsamsten für die Pathogenese der POD ist die reduzierte Expression von Aquaporin-2 (AQP2). AQP2 befinden sich in den apikalen Zellen des MCD (FUSHIMI et al., 1993). Ihre Expression wird durch ADH gesteuert, weswegen sie essentielle Bedeutung für die kurzfristige Regulation der Wasserpermeabilität haben (DIGIOVANNI et al., 1994; TERRIS et al., 1996; NIELSEN et al., 2007). Bei Säugetieren reguliert ADH die Expression von AQP2 über die Stimulation der Produktion von cAMP (UCHIDA et al., 1994; FROKIAER et al., 1999). AQP2 spielen eine wichtige Rolle in der Urinkonzentration durch die Niere, und ihr Fehlen führt zur Ausprägung eines schweren, bei AQP2-Knock-Out-Mäusen sogar letalem NDI (DEEN et al., 1994; DEEN et al., 1997; ROJEK et al., 2006). AQP werden je nach Bedarf durch Binden von ADH am Vasopressin-2-Rezeptor (V2-Rezeptor) in der Membran des Sammelrohres exprimiert oder inaktiviert, wodurch es zu verstärkter Wasserrückresorption aus den normalerweise impermeablen Sammelrohren kommt (DEEN et al., 1994; DIGIOVANNI et al., 1994; FROKIAER et al., 1996). Bei Ratten führt eine experimentell herbeigeführte bilaterale Harnleiterobstruktion über 24 Stunden zu einer anhaltenden Abnahme der AQP2-Expression und damit zu Polyurie und reduzierter Urinkonzentration (FROKIAER et al., 1996). Wurde nur ein Ureter ligiert, traten die Veränderungen nur in der blockierten Niere auf. Die Expression von AQP2 im MCD der obstruierten Niere war um 75 % niedriger als in der nicht betroffenen Niere. Die AQP2-Expression nahm auch nach Beheben der Obstruktion nur langsam wieder zu; sieben Tage später betrug die Anzahl von AQP2 im MCD der postobstruktiven Niere nur 50,0 % der AQP2 des MCD der nicht ligierten Nieren (FROKIAER et al., 1997). In anderen Studien war

die AQP2-Expression und die Urinkonzentrationsfähigkeit über 14 (NIELSEN et al., 2007) bis 30 Tage (LI et al., 2001) reduziert.

Da die Verminderung der AQP-Expression trotz normaler Konzentrationen an ADH auftrat (FROKIAER et al., 1996; MARPLES et al., 1996), liegt der Grund für die reduzierte Expression von AQP2 offenbar an der verminderten Effektivität von ADH (FROKIAER et al., 1996; LI et al., 2001; CHENG et al., 2004; VAN VONDEREN et al., 2004). Der genaue Mechanismus ist bisher ungeklärt (FROKIAER et al., 1997; NIELSEN et al., 2007). Auch Patienten mit Hyperkalzämie bei akutem oder chronischem Nierenversagen wiesen im Vergleich zur Kontrollgruppe eine um 50 % verminderte Anzahl an AQP2 auf (NIELSEN et al., 1999). Es wird außerdem angenommen, dass eukaryotische AQP auch durch den pH-Wert (TOURNAIRE-ROUX et al., 2003; NONOGUCHI et al., 2004; ALLEVA et al., 2006; BELLATI et al., 2010), durch Phosphorylierung (JOHANSSON et al., 1996; GUENTHER et al., 2003) und bivalente Kationen wie Kalzium oder Magnesium (GERBEAU et al., 2002; NEMETH-CAHALAN et al., 2004) reguliert werden können.

Auch AQP1, AQP3 und AQP4 werden bei bilateraler Harnwegsobstruktion signifikant weniger exprimiert (FROKIAER et al., 1997; LI et al., 2001); allerdings ist nicht gesichert, welche Rolle diese AQP-Isoformen tatsächlich im Wasserhaushalt spielen.

2.1.3. Erhöhte Aktivität von Cyclooxygenasen

Cyclooxygenasen (COX) sind Enzyme, die eine wichtige Rolle in der Bildung von Prostaglandinen aus Arachidonsäure spielen. Sie kommen in nahezu allen Zellen von Wirbeltieren vor und sind dort innerhalb des endoplasmatischen Retikulums (RES), der Kernhülle und im Golgiapparat lokalisiert. Es gibt zwei wesentliche Isoenzyme, COX-1 und COX-2, die eine unterschiedliche Substratspezifität aufweisen. COX-1 wird konstitutiv von verschiedenen Geweben exprimiert, COX-2 dagegen wird erst durch Vorhandensein eines Stimulus (verschiedene Entzündungsmediatoren, Wachstumsfaktoren, hypertoner Stress (HAO et al., 2000; MOECKEL et al., 2003) etc.) exprimiert. Eine Ausnahme stellt die Niere der Säugetiere dar, in der COX-2 vor allem in der Macula densa konstitutiv vorkommt und dort zur vermehrten Bildung von Prostaglandinen führt.

Bei Experimenten mit Ratten, denen beidseits die Ureter für 24 Stunden ligiert

wurden, konnte nach dieser Zeit ein signifikanter Anstieg der COX-2-Aktivität in der inneren Medulla der Niere verzeichnet werden, während dies nicht für COX-1 galt (CHOU et al., 2003). In den anderen Abschnitten der Niere konnte kein Anstieg von COX-2 festgestellt werden (CHOU et al., 2003). In einer weiteren experimentellen Studie wurden Ratten mit bilateraler Ureterobstruktion mit selektiven COX-2-Hemmern behandelt, wodurch es zu einer signifikant schnelleren Normalisierung der Urinproduktion kam. Außerdem blieben hier auch die AQP2-Level weitestgehend erhalten (CHENG et al., 2004).

Weitere Studien belegen die Bedeutung einer erhöhten COX-2-Produktion bei hypertonischem Stress und erhöhter Osmolalität im Nierenmark für die Exkretion von Wasser und Elektrolyten durch die Niere (HAO et al., 2000; MOECKEL et al., 2003; KOTNIK et al., 2005; HAO & BREYER, 2008).

2.1.4. Vermehrte Produktion von Prostaglandinen

Bei Hunden, bei denen experimentell eine uni- oder bilaterale Ureterobstruktion ausgelöst worden war, wurde nach Beheben der Obstruktion ein signifikanter Anstieg von PGE_2 und $\text{PGF}_{2\alpha}$ im Urin festgestellt (FRADET et al., 1988). Die Konzentration von Prostaglandinen im Urin reflektiert die renale Produktion (FROLICH et al., 1975). Der Prostaglandinanstieg nach bilateraler Obstruktion war doppelt so hoch wie nach unilateraler Obstruktion. Polyurie trat aber nur nach beidseitiger Obstruktion auf (FRADET et al., 1988). Bei Ratten mit experimenteller Harnwegsobstruktion stellten ZHANG et al. (2010) außerdem eine deutlich erhöhte mRNA-Expression zweier G-Protein-gekoppelten Prostaglandin-(EP)-Rezeptoren (EP1 und EP3) fest (ZHANG et al., 2010). Es wird vermutet, dass die durch die Obstruktion bedingte erhöhte COX-2-Aktivität der Grund für die verstärkte Synthese von PGE_2 ist (KOTNIK et al., 2005).

Durch die Bindung von PGE_2 an die in den Zellen des MCD überwiegend vorhandenen EP1- und EP3-Rezeptoren (HAO & BREYER, 2008), kommt es zur Verminderung der cAMP-Produktion. cAMP ist wiederum erforderlich für die Expression von AQP nach Binden von ADH am V2-Rezeptor (JOHNSTON et al., 1967; ALLEN et al., 1989). Die erhöhte Produktion von PGE_2 ist damit vermutlich ein Hauptgrund für die ADH-Resistenz im MCD, da die Wirkung von ADH in der Niere abgeschwächt wird (NADLER et al., 1986).

Außerdem hemmt PGE_2 auch die zentrale Ausschüttung von ADH (HOFFMAN

et al., 1982; SKLAR & SCHRIER, 1983). Allerdings wurde in einer anderen Studien nachgewiesen, dass die Konzentration von ADH während und nach einer experimentellen Harnwegsobstruktion nicht reduziert ist (FROKIAER et al., 1996), sodass dieser Mechanismus vermutlich weniger bedeutsam für die Entstehung der POD ist.

PGE₂ wirkt außerdem vasodilatatorisch und hemmt die tubuläre Na⁺-Rückresorption durch Reduktion von Natriumtransportern (NORREGAARD et al., 2005). Auch durch diese Prozesse ist PGE₂ maßgeblich an der Regulation des Wasserhaushaltes beteiligt (JOHNSTON et al., 1967; YANAGISAWA et al., 1997; NORREGAARD et al., 2005).

2.1.5. Aktivierung purinerger Rezeptoren

Es wurde festgestellt, dass nach bilateraler experimenteller Ureterobstruktion bei Ratten die mRNA-Expression von purinergen P2Y₂-Rezeptoren im MCD signifikant höher war als bei den Ratten einer nicht Ureter-ligierten Kontrollgruppe. Zudem war die Konzentration von PGE₂ erhöht und die Expression von AQP2 signifikant vermindert. Alle Tiere mit bilateraler Obstruktion zeigten im Gegensatz zu den Tieren der Kontrollgruppe Polyurie und eine inadequate Urinkonzentration (ZHANG et al., 2010). Durch die verstärkte Freisetzung von Arachidonsäure aus membrandständigen Phospholipiden, welche zur Produktion von PGE benötigt wird, erhöhen purinerge Rezeptoren ATP-gesteuert die Produktion von PGE₂ (NADLER et al., 1986; STAR et al., 1988; NADLER et al., 1992; WELCH et al., 2003).

Bei *in vitro*-Studien an Ratten wurde an isolierten Tubuli auch festgestellt, dass durch die Stimulation purinerger Rezeptoren vermehrt Adenosin-Triphosphat (ATP) entsteht. ATP reduziert über die Mobilisierung von intrazellulärem ionisiertem Kalzium die cAMP-Bildung und hemmt dadurch direkt den ADH-vermittelten Wassertransport im MCD via AQP2 (CHRISTENSEN et al., 1985; ROUSE et al., 1994; KISHORE et al., 1995; EDWARDS, 2002). Ob dieser Anstieg von ATP auch *in vivo* stattfindet und im Rahmen der POD von klinischer Bedeutung ist, wurde noch nicht belegt.

Die reduzierte Expression von AQP2 durch das Fehlen von cAMP wurde jedoch auch *in vivo* nachgewiesen (UCHIDA et al., 1994; HOZAWA et al., 1996; MATSUMURA et al., 1997; FROKIAER et al., 1999) und konnte bei Mäusen mit

vererbt niedrigen cAMP-Leveln demonstriert werden (FROKIAER et al., 1999).

2.1.6. Hämodynamische Veränderungen

Während einer akuten Obstruktion steigt der Druck in den Ureteren und den Tubuli an (HSU et al., 1978; KLAHR & MORRISSEY, 2002). Dadurch wird vermehrt PGE₂ und Prostacyclin produziert und Stickoxid (NO) aus dem Kapillarendothel freigesetzt. Dies führt zur Dilatation afferenter Arteriolen und damit gesteigerter Durchblutung (FISCHER et al., 2009). Dadurch steigt auch der Druck im Glomerulum. Sobald der Druck im Nierenbecken 20 mmHg übersteigt, kommt es zu einer Verminderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) um 50 bis 80 % (YARGER et al., 1980; HARRIS & GILL, 1981; MORRISSEY et al., 1996; WEN et al., 1999b; FISCHER et al., 2009). In Studien an Ratten zu postobstruktiven Veränderungen der Niere wurden auch die intrarenalen Druckverhältnisse untersucht. Zu diesem Zweck wurden bei Ratten beidseits die Ureteren ligiert und nach 24 Stunden mittels Mikropunktion der Druck in den proximalen und distalen Tubuli, sowie den efferenten Arteriolen gemessen. Bei der Gruppe mit der bilateralen Ureterobstruktion war der Druck sowohl in den Tubuli, als auch in den Gefäßen vor Entfernen der Obstruktion deutlich höher als nach Entfernen der Ligatur, und auch signifikant höher als bei den Tieren in der nicht Ureter-ligierten Kontrollgruppe, sowie bei den Ratten, denen nur einseitig ein Ureter ligiert wurde (YARGER et al., 1972; HARRIS & YARGER, 1975). Die Urinproduktion war nach bilateraler Ureterobstruktion höher als nach einseitiger, da offenbar bei einseitiger Ligatur die kontralaterale Niere ihre Funktion weitestgehend unbehindert ausübt und die POD der ehemals obstruierten Niere durch Harnretention auszugleichen scheint (HARRIS & YARGER, 1975).

Bei der Katze sind aufgrund der Lokalisation der Obstruktion, die sich beim Vorliegen der obstruktiven FLUTD des Katers überwiegend in der Urethra befindet (JOHNSTON & FEENEY, 1984; OSBORNE et al., 1996b; OSBORNE et al., 1996c; HOUSTON et al., 2003), beide Nieren gleichermaßen durch die Obstruktion betroffen. Es existieren keine Studien, bei der Katzen die Ureteren ligiert und dann die renale Hämodynamik untersucht wurde.

2.1.7. Erhöhte Freisetzung von Stickoxid

Durch den Druckanstieg im Tubulus kommt es zu vermehrter Freisetzung von Stickoxid (NO) aus dem Kapillarendothel (FISCHER et al., 2009). Es konnte

gezeigt werden, dass NO die Wirkung von ADH auf die Expression von AQP2 im MCD reduziert und dadurch zu Polyurie führt (GARCIA et al., 1996; MORRISSEY et al., 1996). ADH stimuliert außerdem durch Binden an den V2-Rezeptor wiederum die NO-Produktion, was zur Vasodilatation führt (KAUFMANN et al., 2003).

2.1.8. Verminderte Expression von Natriumtransportern

Nach experimentellen bilateralen, sowie unilateralen Harnleiterobstruktionen bei Ratten wurde eine signifikante Verminderung der Expression von Natriumtransportern beschrieben. Die tubuläre Expression der Na-H-Austauscher Typ 3, der bumetanidsensitiven Na-Cotransporter Typ 1 und der thiazidsensitiven Na-Cl-Cotransporter, sowie die Aktivität der Na-K-ATPase war signifikant vermindert und auch die Aktivität der Na-K-ATPase war reduziert. (LI et al., 2003; KIM et al., 2004; TOPCU et al., 2011). Einige Autoren berichten, dass zeitgleich mit der Diurese eine ausgeprägte Natriurese stattfindet (HARRIS & YARGER, 1975; HSU et al., 1978; FRADET et al., 1988).

2.1.9. Verminderte Expression von Harnstofftransportern

Im Verlauf einer Harnwegsobstruktion kommt es zu einer verminderten Expression von Harnstofftransportern (UT) (LI et al., 2004). UT befinden sich nur im terminalen Teil des innermedullären Sammelrohrs und in den Vasa recta (WADE et al., 2000; TERRIS et al., 2001; STEWART et al., 2004). Im MCD existieren drei verschiedene UT mit verschiedenen Unterformen, die von unterschiedlichen, aber ähnlichen Genen codiert werden: UT-A (FENTON et al., 2002), UT-B (LUCIEN et al., 1998) und UT-C (NIELSEN et al., 1996; MISTRY et al., 2005).

Bei Ratten mit bilateraler Ureterobstruktion waren nach 24 Stunden die Transporter UT-A1 auf 28,0 %, UT-A3 auf 45,0 % und UT-B (in den Vasa recta) auf 70,0 % reduziert und blieben auch 14 Tage nach Beheben der Obstruktion deutlich vermindert. Die Polyurie blieb ebenfalls bestehen. In der unilateral ligierten Gruppe waren, anders als in den Studien zu AQP2-Expression, die UT nur in der Niere auf Seiten des ligierten Ureters, nicht aber in der nichtobstruierten Niere reduziert. Es konnte nicht geklärt werden, wodurch die verminderte Expression ausgelöst wurde (LI et al., 2004).

In Studien an UT-Knock-Out-Mäusen für UT-A oder UT-B wurde festgestellt, dass die mangelnde Fähigkeit zur Urinkonzentration sich durch proteinarme

Fütterung ausgleichen ließ (YANG et al., 2002; LI et al., 2004; FENTON, 2008). Es wurde daher vermutet, dass eine reduzierte Expression von UT nur in Kombination mit einer erhöhten Plasmakonzentrationen von Harnstoff zu einer osmotischen Diurese führt (FENTON, 2009).

Manche Autoren berichten von einer cAMP-modulierten (STAR et al., 1988) Expression von UT durch Binden von ADH am V2-Rezeptor (MORGAN & BERLINER, 1968; ROCHA & KUDO, 1982; SANDS et al., 1987; BANKIR & TRINH-TRANG-TAN, 2000). In Studien konnte gezeigt werden, dass auch eine steigende Urinosmolalität (SANDS & SCHRADER, 1991; GILLIN & SANDS, 1992; KUDO et al., 1992), eine Erhöhung der intrazellulären Kalziumkonzentration (GILLIN et al., 1993) und eine erhöhte Aktivität der Proteinkinase C zur vermehrten Expression der UT (KATO et al., 2000) führen.

2.2. Akkumulation harnpflichtiger Substanzen

Eine vollständige Harnwegsobstruktion führt zur Akkumulation harnpflichtiger Substanzen im Körper. In experimentellen Studien wurde gezeigt, dass Ratten mit einseitiger Ureterligatur nach Entfernung der Ligatur keine Polyurie aufwiesen. Bei Infusion mit Urin trat jedoch nicht nur bei gleichzeitiger unilateraler Ligatur, sondern auch ohne gleichzeitige Harnwegsobstruktion Polyurie auf. Es wurde daher geschlussfolgert, dass es Faktoren im Blut von Patienten mit vollständiger Harnwegsobstruktion geben müsse, die maßgeblich an der Pathogenese der POD beteiligt sind (HARRIS & YARGER, 1975; SONNENBERG & WILSON, 1976; WILSON & HONRATH, 1976). Damit überein stimmt die Beobachtung, dass bei unilateraler Obstruktion eine Reduktion der AQP2 in beiden Nieren stattfindet, wenngleich diese in der nicht direkt von der Obstruktion betroffenen Niere deutlich weniger gravierend ist, als in der anderen (FROKIAER et al., 1997). Dass die Niere, deren Ureter nicht ligiert ist, ebenfalls Veränderungen aufweist, lässt vermuten, dass neben lokalen Veränderungen durch die Obstruktion auch zirkulierende Faktoren eine Rolle spielen (NIELSEN et al., 2007).

2.2.1. Harnstoff

Ratten, denen experimentell harnstoffhaltige Infusionen verabreicht werden, entwickeln eine Diurese und Natriurese, die annähernd vergleichbar mit der nach bilateraler Harnwegsobstruktion auftretenden Polyurie ist (PETERSON et al., 1975). Daraus wurde gefolgert, dass die harnstoffbedingte osmotische Diurese

einen wesentlichen Beitrag zur Pathogenese der POD leistet (HARRIS & YARGER, 1975; WILSON & HONRATH, 1976). Ratten, deren Ureteren bilateral obstruiert worden waren, hatten bei ähnlicher Harnstoffkonzentration im Plasma (56,9 mmol/L vs. 57,9 mmol/L in der Harnstoff-infundierten Gruppe) dennoch eine höhere postobstruktive Urinproduktion. Daher vermuteten die Autoren, dass der Harnstoff nicht allein für die Ausbildung bzw. den Schweregrad der POD verantwortlich sein konnte (HARRIS & YARGER, 1975).

Harnstoff ist das einzige natürlich vorkommende Solut, das frei durch die meisten Zellmembranen diffundieren kann und daher in nahezu allen Körperflüssigkeiten in gleicher Konzentration vorkommt (WOLF & MC, 1954). Wenn das Tubulusfiltrat im Sammelrohr ankommt, enthält es nur eine geringe Menge an Harnstoff. Wasser wird dann durch AQP rückresorbiert, wodurch die Harnstoffkonzentration steigt, bis der Harnstoff schließlich im innermedullären Sammelrohr ins Nierenmark gelangt, wo er verbleibt (BERLINER & BENNETT, 1967; MORGAN & BERLINER, 1968). Die Niere ist damit in der Lage, größere Mengen an Harnstoff auszuschcheiden, ohne dabei die Ausscheidungsmenge von Wasser zu erhöhen, was vermutlich auch durch die Funktion von UT ermöglicht wird (FENTON, 2009). Es wurde beschrieben, dass Harnstoff selbst keine sehr ausgeprägte osmotische Wirksamkeit hat (ZERBE & ROBERTSON, 1983). Unter Normalbedingungen wird eine osmotische Diurese auch dadurch verhindert, dass hohe intramedulläre Harnstoffkonzentrationen vorherrschen, die im osmotischen Gleichgewicht zu der Konzentration im Tubulus stehen.

LI et al. (2004) beschreiben eine signifikant verringerte Expression von UT in der von der Obstruktion betroffenen Niere (LI et al., 2004). Es ist also möglich, dass die Kombination aus erhöhten Plasmaharnstoff und verminderter Expression von UT eine osmotische Diurese auslöst (FENTON, 2008, 2009). In klinischen Studien konnte keine signifikante Korrelation zwischen der Harnstoffkonzentration im Plasma und dem Auftreten einer POD bei Katzen (FRANCIS et al., 2010) oder Menschen (HAMDI et al., 2012) festgestellt werden.

2.2.2. Elektrolyte

Zu den am häufigsten festgestellten Elektrolytverschiebungen bei Harnwegsobstruktionen zählen Hyperkaliämie, Hyperphosphatämie und Hypokalzämie (BURROWS & BOVEE, 1978; DROBATZ & HUGHES, 1997a;

FRANCIS et al., 2010; SEGEV et al., 2011; FREITAS et al., 2012). Es bestehen signifikante inverse Korrelation zwischen der Konzentration von K ([K]) und dem Blut-pH, außerdem zwischen [K] und ionisiertem Kalzium (iCa), [K] und Natrium (Na), Bicarbonat (HCO_3^-) Chlorid (Cl) und dem CO_2 -Partialdruck im venösen Blut (BURROWS & BOVEE, 1978; FRANCIS et al., 2010).

2.2.2.1. Kalium

Eine Hyperkaliämie wurde bei 35,0 – 100,0 % feliner Harntraktobstruktionen festgestellt (DROBATZ & HUGHES, 1997a; KYLES et al., 2005; FREITAS et al., 2012). Bei experimentellem Harnröhrenverschluss war die Inzidenz höher (FREITAS et al., 2012). Ratten, bei denen diätetisch eine Hyperkaliämie ausgelöst worden war, entwickelten einen Anstieg der Urinproduktion sowie eine deutliche metabolische Azidose. Es wurde vermutet, dass die Polyurie durch die Hyperkaliämie-bedingte erhöhte Ammoniumausscheidung zustande gekommen sein könnte (DUBOSE & GOOD, 1992). Da es sich bei dieser Studie aber um eine chronische Hyperkaliämie handelt, ist unklar, inwieweit die Ergebnisse verglichen werden können. Die Erhöhung der Kaliumkonzentration während einer Harnwegsobstruktion ist das Resultat verschiedener Prozesse. Zum einen liegt eine verminderte renale Clearance vor. Außerdem kommt es zum extrazellulären Shift von Kaliumionen aufgrund der Erhöhung des Protonengradienten bei Vorliegen einer akuten Azidose, welche zu einer erhöhten Kalium-Resorption durch die K^+/H^+ -ATPase führt. Diskutiert wird auch ein Konzentrationsanstieg durch die Resorption von zerstörtem Urothel (SCHAER, 1982; BARSANTI & FINCO, 1984; POLZIN et al., 1996; PHILLIPS & POLZIN, 1998; FRY & FARRINGTON, 2006; STAFFORD & BARTGES, 2013). Eine ausgeprägte Hyperkaliämie beeinflusst das Ruhepotential Impuls-leitender Zellen und kann zu Reizleitungsstörungen am Herzmuskel und damit zu Bradyarrhythmien und Kammerflimmern führen (OSBORNE et al., 1996e; STAFFORD & BARTGES, 2013).

In anderen Studien wurde dagegen festgestellt, dass vor allem eine Hypokaliämie zu Verminderung der AQP2-Expression und zu ausgeprägter Diurese führt (FROKIAER et al., 1996; MARPLES et al., 1996). Es wurde beschrieben, dass manche Katzen nach Wiederherstellung des Harnabflusses im weiteren Verlauf der Therapie eine Hypokaliämie entwickeln (BURROWS & BOVEE, 1978). Bei Ratten mit durch Hypokaliämie bedingter Polyurie wurde eine verminderte

Expression von AQP2 festgestellt, welche sich durch Kaliumsubstitution wieder normalisierte (MARPLES et al., 1996). In klinischen Studien konnte weder eine signifikante Korrelation zwischen Hyperkaliämie und POD, noch zwischen Hypokaliämie und POD festgestellt werden (FRANCIS et al., 2010; HAMDI et al., 2012).

2.2.2.2. Kalzium

Eine Hypokalzämie wurde bei 56,0-75,0 % der Katzen (DROBATZ & HUGHES, 1997a; SEGEV et al., 2011) mit Urethraobstruktion festgestellt. Das iCa war signifikant invers mit K korreliert, und positiv mit dem pH-Wert, Harnstoff, Kreatinin und Phosphat. Außerdem wurde eine inverse Korrelation von iCa mit der Herzfrequenz festgestellt. In einer retrospektiven Studie hatten 19,0 % der Katzen mit Urethraobstruktion eine Hyperkalzämie (DROBATZ & HUGHES, 1997a). Im Rahmen dieser Studie wurden keine Angaben zu klinischen Symptomen im Zusammenhang mit der Kalziumkonzentration gemacht.

In Versuchen an Ratten wurde festgestellt, dass die Hyperkalzämie eine reversible Verminderung der Expression von AQP2 und dadurch Polyurie hervorrufen kann (EARM et al., 1998). Außerdem wurde in Tierversuchen bei einer Hyperkalzämie eine Reduktion der Na-K-2Cl-Cotransporter im dicken aufsteigenden Schenkel der Henle-Schleife festgestellt (ELKJAER et al., 2002; WANG et al., 2002). Die reduzierte Rückresorption von Natrium und Chlorid führt zu einer verringerten Osmolalität im Nierenmark und könnte damit einen Einfluss auf die Urinproduktion haben (NIELSEN et al., 2007).

In klinischen Studien wurde keine Assoziation zwischen Hyper- oder Hypokalzämie und POD festgestellt (FRANCIS et al., 2010; HAMDI et al., 2012).

2.2.2.3. Natrium

Zeitgleich mit der Diurese nach Beheben der Harnwegsobstruktion tritt eine ausgeprägte Natriurese auf (BERCOVITCH et al., 1971; HARRIS & YARGER, 1975; WILSON & HONRATH, 1976). Eine Erhöhung der Natriumkonzentration im Plasma führte bei Ratten, denen über drei Wochen salzreiche Nahrung zugeführt wurde, zur verminderten renalen Expression von AQP1 und AQP2 und Polyurie (DELLA PENNA et al., 2012). Bei Menschen mit Harnwegsobstruktionen wurde eine Korrelation zwischen Hybernatriämie und dem Ausbleiben der POD beschrieben (HAMDI et al., 2012). In klinischen

Studien bei Katzen mit Urethraobstruktion wurde keine Erhöhung der Natriumkonzentration im Plasma festgestellt (DROBATZ & HUGHES, 1997a; FRANCIS et al., 2010; FREITAS et al., 2012). In einer Studie hatten 55 % der Katzen eine Hyponatriämie (SEGEV et al., 2011). Es wurde keine Korrelation zwischen der Natriumkonzentration und POD festgestellt (FRANCIS et al., 2010). In den klinischen Studien wurde die Natriumkonzentration im Urin nicht gemessen.

2.2.3. Glukose

Katzen, die mit Harnwegsobstruktion vorgestellt werden, weisen nicht selten eine stressbedingte Hyperglykämie auf. LEE & DROBATZ stellten in einer Studie aus dem Jahr 2003 bei 54,0 % der Katzen eine Hyperglykämie fest. Eine Glukosurie bestand in einer Studie über Katzen mit Harnwegsobstruktion bei 74,0 % (BURROWS & BOVEE, 1978), in einer anderen Studie bei 25,3 % (SEGEV et al., 2011). In einer Studie wurde die Rückresorptionskapazität für Glukose in der post-obstruktiven Niere bei Hunden untersucht, und dabei festgestellt, dass weniger Glukose rückresorbiert werden konnte (BERCOVITCH et al., 1971). In einer Studie wurde festgestellt, dass erhöhte Konzentrationen von Blutglukose zu einer verminderten Expression von AQP2 in der Vagina führen (LEE et al., 2012). Die Auswirkung auf AQP2 in der Niere wurde im Rahmen dieser Studie nicht untersucht. FRANCIS et al. (2010) konnten keinen Zusammenhang zwischen Hyperglykämie und POD feststellen; das Vorliegen von Glukosurie wurde dabei nicht untersucht.

Glukose kann ungehindert vom Glomerulum filtriert werden, sodass die Plasmakonzentration der Konzentration im Primärharn entspricht. Bei einer Plasmakonzentration von bis zu 5 mmol/l wird Glukose im proximalen Tubulus annähernd vollständig resorbiert. Die Resorption erfolgt dabei sekundär aktiv, auch entgegen des Konzentrationsgradienten, über einen Co-Transport mit Na^+ , wobei Na^+ wiederum durch die Na^+/K^+ -ATPase gegen Kalium ausgetauscht wird. Des Weiteren gibt es noch andere Na^+ -Glukose-Carrier, mit unterschiedlicher Affinität für Glukose. Ist die Plasmakonzentration über 5 mmol/l erhöht, z.B. durch Insulinresistenz (VOKES et al., 1987), so werden nach und nach weiter distal gelegene Abschnitte des proximalen Tubulus in die Rückresorption mit einbezogen. Übersteigt die Glukosekonzentration die Nierenschwelle, wird zunehmend Glukose mit dem Urin ausgeschieden. Da Glukose osmotisch aktiv

ist, wird bei vermehrter Ausscheidung von Glukose auch vermehrt Wasser ins Lumen sezerniert und es kommt zu osmotischer Diurese.

2.2.4. Akkumulation von Wasserstoff-Ionen, metabolische Azidose

Während einer Harnwegsobstruktion kommt es zu einer Kumulation von Wasserstoffionen (H^+) im peripheren Blut und damit zu einem Absinken des Blut-pH-Wertes (metabolische Azidose), da nichtflüchtige Säuren ins Plasma abgegeben und durch den vermehrten Protonenanfall HCO_3^- verbraucht werden. CO_2 wird verstärkt über die Lungen abgegeben, während in der Niere HCO_3^- rückresorbiert und gebildet wird. Zudem werden Wasserstoffprotonen sezerniert (BONAGURA & SAUNDERS, 2000). Eine metabolische Azidose liegt bei Patienten mit Urethraobstruktion häufig vor (BURROWS & BOVEE, 1978; FRANCIS et al., 2010; SEGEV et al., 2011; HAMDI et al., 2012). Das Ausmaß der Azidose ist variabel und kann in schweren Fällen bei einem venösen Blut-pH-Wert $< 7,0$ lebensbedrohlich sein. BURROWS et al. berichteten 1978 von venösen Blut-pH-Werten $< 7,11 (\pm 0,09)$ bei 100 % der 23 von ihnen untersuchten Katzen, die zwischen 24 und 48 Stunden obstruiert gewesen waren (BURROWS & BOVEE, 1978). In einer anderen Studie hatten von 198 Katzen mit natürlich aufgetretener Harnwegsobstruktion 25,0 % einen Blut-pH von über 7,35, und nur 6 % wiesen pH-Werte $< 7,1$ auf (DROBATZ & LEE, 2003). In der einzig existierenden Studie zur Pathogenese der POD bei Katzen mit Harnröhrenobstruktion korrelierte ein venöser Blut-pH-Wert $< 7,35$ bei Vorstellung signifikant mit dem Auftreten der POD. Erhoben wurden die Werte bei 20 Patienten; der mittlere pH-Wert lag bei 7,32 (IQR: 7,267 – 3,77) (FRANCIS et al., 2010). Es ist aus den vorliegenden Daten jedoch nicht ersichtlich, ob der Schweregrad der Azidose mit dem Schweregrad der POD korrelierte.

Es ist bekannt, dass eukaryotische Aquaporine durch den pH-Wert reguliert werden können (GERBEAU et al., 2002; TOURNAIRE-ROUX et al., 2003; ALLEVA et al., 2006; BELLATI et al., 2010). Wie genau sich eine metabolische Azidose auf die AQP2-Verteilung in den Sammelrohren der Niere und die Urinproduktion auswirkt, wird kontrovers diskutiert. In einer Studie wurde durch experimentell ausgelöste Azidose eine erhöhte Sekretion von ADH und eine gesteigerte Expression von AQP2 bei erhöhter Urinosmolalität ermittelt (AMLAL et al., 2004). MOURI et al. (2009) stellten fest, dass bei azidotischen Ratten

immunhistochemisch in den Zellen der Tubulusmembran des MCD eine vermehrte Expression von AQP2-mRNA zu verzeichnen war, gleichzeitig aber die Urinexkretion von AQP2 um 92,0 % sank, was auf eine verminderte tatsächliche Expression schließen lässt. Die Urinosmolalität der Ratten mit Azidose war deutlich niedriger als die der Kontrollgruppe und die Urinproduktion war erhöht. Die Autoren folgerten, dass eine durch Azidose hervorgerufene Störung der AQP2-Translokation möglicherweise ein Urinkonzentrationsdefizit bedingen könnte (MOURI et al., 2009).

2.3. Akkumultaion zirkulierender, nicht harnpflichtiger Substanzen

Abgesehen von den harnpflichtigen Soluten, die während der Harnwegsobstruktion aufgrund mangelnder Ausscheidung akkumulieren, existieren noch andere zirkulierende Substanzen, die während einer Obstruktion vermehrt produziert werden, und die einen Einfluss auf die Urinproduktion nehmen können.

2.3.1. Atriales natriuretisches Peptid

Bei Ratten mit bilateraler Harnleiterligatur wurden im Vergleich zu den Kontrollgruppen signifikant erhöhte Konzentrationen des atrialen natriuretischen Peptids (ANP) gemessen (PURKERSON et al., 1989; KIM et al., 2001). Auch in einer humanmedizinischen Studie wurde festgestellt, dass die Plasmakonzentration von ANP während der Obstruktion signifikant höher ist, als nach Beheben der Abflussstörung (GULMI et al., 1989). Während der Harnwegsobstruktion kommt es durch die Retention von Urin zur systemischen Volumenüberladung und damit zu einer Dehnung des Myokards. Aus den Myozyten des Atriums wird dann ANP freigesetzt, das eine natriuretische und diuretische Wirkung hat (WALDHAUSL et al., 1986; GULMI et al., 1989; GULMI et al., 1995; LANZONE et al., 1995). ANP bindet an einen membranständigen Guanylat-Cyclase-Rezeptor (NPR-A) (CHINKERS et al., 1989). NPR-A befinden sich im gesamten Nephron, inclusive dem MCD, und in Studien an Nephronen von Ratten konnte die NPR-A vermittelte cGMP-Aktivität am stärksten im Glomerulum und im innermedullären Sammelrohr nachgewiesen werden (KOSEKI et al., 1986; NONOGUCHI et al., 1987; UJIE et al., 1990; NONOGUCHI et al., 1995). Dabei wurde beobachtet, dass niedrige Konzentrationen von ANP (10^{-9} Mol) die cGMP-Aktivität nur im

innermedullären Sammelrohr, nicht aber im Glomerulum stimulieren (NONOGUCHI et al., 1987).

Zu den Effekten von ANP auf die Nierenfunktion zählen eine Steigerung der GFR, Veränderung der Hämodynamik und eine verminderte Reabsorption von NaCl im Tubulus (GUNNING et al., 1990; KNEPPER et al., 1991), was zur Natriurese führt. Die direkte Wirkung von ANP auf den Tubulus und die Angiotensin-II-vermittelte Wasserabsorption (HARRIS et al., 1987) ist nur schwach ausgeprägt und konnte in einer anderen Studie gar nicht nachgewiesen werden (CAPASSO et al., 1989). Im MCD haben niedrige Konzentrationen von ANP einen hemmenden Einfluss auf die osmotische Wasserabsorption, allerdings nur bei niedriger Konzentration von ADH (bis 10^{-11} Mol) (DILLINGHAM & ANDERSON, 1986; NONOGUCHI et al., 1989; ROCHA & KUDO, 1990). Dies führt zur Hemmung der ADH-vermittelten AQP2-Aktivität im MCD. Dieser Effekt von ANP auf die Niere bleibt während einer 24 Stunden währenden Harnwegsobstruktion erhalten (RYNDIN et al., 2005).

III. PUBLIKATION

Post-obstructive Diuresis in cats with naturally occurring lower urinary tract obstruction: incidence, severity and association with laboratory parameters on admission

L. Fröhlich¹

K. Hartmann, DrMedVet, DrHabil, DipECVIM-CA¹

C. Sauter-Louis, DrMedVet, PhD, DipECVPH²

R. Dorsch, DrMedVet, DipECVIM-CA¹

1) Clinic of Small Animal Medicine, LMU University of Munich, Germany

2) Clinic for Ruminants with Ambulatory Clinic and Herd Health Management, LMU University of Munich, Germany

Journal of Feline Medicine and Surgery, veröffentlicht

Original Article



Postobstructive diuresis in cats with naturally occurring lower urinary tract obstruction: incidence, severity and association with laboratory parameters on admission

Laura Fröhlich¹, Katrin Hartmann¹, Carola Sautter-Louis² and Roswitha Dorsch¹

Journal of Feline Medicine and Surgery

1-9

© The Author(s) 2015

Reprints and permissions:

sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav

DOI: 10.1177/1098612X15594842

jfms.com



Abstract

Objectives The objective of this retrospective study was to investigate the actual incidence of postobstructive diuresis after relief of urethral obstruction in cats, as well as to identify changes in blood and urine parameters that might be associated with postobstructive diuresis (POD), and to assess the impact of fluid therapy.

Methods The medical records of 57 male cats with urethral obstruction that were treated with an indwelling urinary catheter were retrospectively analysed. Absolute urine output in ml/kg/h every 4 h and the incidence of cats with polyuria (urine volume >2 ml/kg/h) at any time point over a 48 h period after the re-establishment of urine flow were investigated. In addition, postobstructive diuresis in relation to fluid therapy (POD_{FR}) was defined as urine output greater than the administered amount of intravenous fluids on at least two subsequent time points. Polyuria and POD_{FR} were investigated for their association with blood and urine laboratory parameters.

Results After 4 h, 74.1% (40/54) of the cats had polyuria, with a urine output of >2 ml/kg/h. Metabolic acidosis was present in 46.2% of the cats. Venous blood pH and bicarbonate were inversely correlated with urine output in ml/kg/h after 4 h. The overall incidence of POD within 48 h of catheterisation was 87.7%. There was a significant correlation between intravenous fluid rate at time point x and urine output at time point x + 1 at all the time points except for the fluid rate at time point 0 and the urine output after 4 h. POD_{FR} was seen in 21/57 cats (36.8%).

Conclusions and relevance POD is a frequent finding in cats treated for urethral obstruction, and can be very pronounced. Further studies are required to determine whether or not a change in venous blood pH actually interferes with renal concentration ability. The discrepancy between the frequency of cats with polyuria and POD_{FR} (87.7% vs 36.8%) in the present study indicates that administered intravenous fluid therapy might be the driving force for the high incidence of polyuria in some cats with naturally occurring obstructive feline lower urinary tract disease.

Accepted: 16 June 2015

Introduction

Urethral obstruction in male cats due to feline lower urinary tract disease (FLUTD) is a frequent and potentially life-threatening emergency in veterinary practice.¹⁻³ It can be caused by urethral plugs, urolithiasis, or urethral inflammation and urethral sphincter spasm.^{1,4} Patients may be severely compromised, dehydrated, hypovolaemic and bradycardic on presentation. Initial management includes obtaining blood samples, including electrolyte and venous blood gas levels, administering intravenous (IV) fluid therapy, electrocardiography examination and re-establishment of urine flow. Further work-up includes urinalysis, as well as diagnostic

imaging to rule out stones.^{2,3,5} The most important aspects of postobstructive care are considered to be analgesia and fluid therapy.^{2,3,5}

¹Clinic of Small Animal Medicine, LMU Munich, Munich, Germany

²Clinic for Ruminants with Ambulatory and Herd Health Services, LMU Munich, Munich, Germany

Corresponding author:

Roswitha Dorsch Dr med vet, Diplomate ECVIM-CA (Internal Medicine), Clinic of Small Animal Medicine, Veterinärstraße 13, 80539 Munich, Germany

Email: r.dorsch@medizinische-kleintierklinik.de

Post-obstructive diuresis (POD) has been defined, rather vaguely, as a massive and inappropriate output of urine following a state of functional urinary tract obstruction (UTO), with urine output exceeding the physiological maximum of 2 ml/kg/h.^{6,7} Studies on obstructive uropathy in rats, dogs and humans have shown that POD is a complication in the treatment of urethral or ureteral (unilateral, but more so bilateral) UTO.^{3,8–12} In humans, POD with urine output >4 l/day after UTO is reported in up to 54% of cases.¹² The impact of UTO on renal function has also been studied in experimental models of UTO by bilateral ureteral ligation in rats,^{6,13,14} and POD has been found to occur in most cases within the first 2–3 h of relief of the obstruction, regardless of the administered fluid therapy. In rats, POD is reported to last up to 30 days after experimentally induced UTO.¹⁵ The pathogenesis of POD is still not fully understood.

Although obstructive FLUTD is one of the most common emergencies veterinary medicine,² there is only one study that investigated the incidence of POD in 28 cats with naturally occurring obstructive FLUTD,⁷ and there are no studies regarding the severity of POD in natural cases of feline UTO. Apart from that, the somewhat poor characterisation of POD presents some difficulties, especially in the face of fluid therapy. The role of fluid therapy in the pathogenesis of POD has not yet been properly investigated, making it hard to differentiate true POD from iatrogenically driven polyuria. Thus, the aims of the present study were to assess the incidence of POD in cats with naturally occurring UTO, taking into consideration the impact of fluid therapy, and to investigate associations with laboratory parameters in the urine and blood.

Materials and methods

Patients

The database of the Clinic of Small Animal Medicine was retrospectively searched for cats that were treated for obstructive FLUTD during the period 2005–2012. Inclusion criteria were hospitalisation and documented treatment according to a written standard operating procedure (SOP) for the management of cats with obstructive FLUTD. The SOP included intravenous (IV) fluid therapy based on volume and hydration status of the individual cat, and the placement of an indwelling urinary catheter, as well as emptying of the bladder prior to connection to a closed urine collecting system. According to that protocol, the initial fluid rate was calculated with the aim of rehydrating the cat within 8 to 12 h. It also included the adjustment of the fluid rate every 4 h to replace urine output plus one-third of the maintenance requirement (0.7 ml/kg/h, for insensible fluid losses). The minimum initial fluid rate was a maintenance rate (2 ml/kg/h); according to hospital policy, fluid rates

exceeding 10 ml/kg/h should not be administered. For fluid therapy, isotonic crystalloid fluids (Sterofundin 1/1; B Braun) were chosen. If initial fluid boluses were given, they were included in the initial fluid rate. Only cats with biochemical analysis, blood gas analysis and urinalysis results available on admission were included. Furthermore, documentation of urine output in ml/kg/h every 4 h over the duration of catheterisation was required. Cats were excluded if they had other known concurrent diseases influencing urine concentration ability, such as diabetes mellitus, hyperthyroidism, liver disease or chronic kidney disease, or had been treated with steroids or diuretics. Diagnostic imaging (abdominal radiographs and/or abdominal ultrasound) was performed in all cats included into the study.

Urine output and incidence of POD

Urine output was measured in ml/kg/h every 4 h for each cat and the mean urine output over 48 h was calculated. In order to compare the results of the present study with those of prior studies, POD was defined as urine output >2 ml/kg/h. Each cat was evaluated for the presence of POD at each time point and throughout the entire surveillance period.

With the intention of accounting for the impact of fluid therapy, IV fluid rate at time point x was analysed for correlation with the following urine output at time point $x + 1$, and an additional definition for postobstructive diuresis in relation to fluid therapy (POD_{FR}) was used: POD_{FR} was defined as urine output greater than the administered amount of IV fluids on at least two subsequent time points.

Evaluated parameters

Laboratory parameters of interest included a complete blood count, venous blood gas analysis (pH, bicarbonate, sodium, ionised calcium and potassium), serum chemistry (phosphate, blood glucose, bilirubin, blood urea nitrogen [BUN] and creatinine) and urinalysis, including urine specific gravity (USG), dipstick analysis, urine sediment and bacterial culture.

Laboratory changes on admission were defined as follows: acidaemia (venous blood pH <7.27),¹⁶ hypobicarbonaemia (bicarbonate <15 mmol/l), hyperkalaemia (potassium >5.6 mmol/l), hyperphosphataemia (phosphate >2.36 mmol/l), hypocalcaemia (ionised calcium <1.2 mmol/l), hyperglycaemia (blood glucose >7.9 mmol/l), hyponatraemia (sodium <141 mmol/l) and postrenal azotaemia (BUN >11.3 mmol/l and/or creatinine >169 µmol/l). On urinalysis, haematuria was defined as >12 erythrocytes per high-power field (HPF), pyuria as >5 leukocytes/HPF, proteinuria as protein ≥1+, bilirubinuria as ≥1+, low USG as <1.035 and aciduria as urine pH <5.5.

Statistical analysis

For statistical analysis, commercially available statistical software was used (Microsoft Excel 2010, IBM SPSS PASW Statistic 18, Prism Graph Pad 5). $P < 0.05$ was considered significant. Descriptive statistics were performed for the ages of the cats, laboratory parameters on admission and urine output at each time interval. Univariate correlation analysis was performed to determine laboratory variables associated with the development and degree of POD. Parameters with a $P < 0.05$ and $R > 0.350$ as determined by univariate analysis were then tested for covariance with backward linear regression analysis. Parameters with high covariance were excluded. The χ^2 test was applied to assess whether defined laboratory abnormalities were significantly correlated with the development of POD and POD_{FR}.

Results

Patients

Out of 292 cats that were presented with obstructive FLUTD in the investigated time period, 57 male cats fulfilled the inclusion criteria. The majority were domestic shorthair cats ($n = 34$; 59.6%), followed by domestic longhair ($n = 6$), British Shorthair ($n = 4$), Maine Coon ($n = 4$), Chartreux ($n = 3$), Persian ($n = 2$), Turkish Angora ($n = 1$), Russian Blue ($n = 1$), Siamese ($n = 1$) and Norwegian Forest cats ($n = 1$). The mean \pm SD age of the affected cats was 7.18 ± 3.65 years (range

1.00–15.00 years, median 7.00 years). In 38/57 (66.7%) cats, the obstruction was idiopathic. In 10/57 (17.5%) and 5/57 (8.8%) cats, urethral plugs and uroliths were diagnosed. Based on a positive aerobic urine culture, four cats (7.0%) were diagnosed with bacterial urinary tract infection.

On admission, 82.4% (42/51) of the cats were assessed as being dehydrated, with 28 cats (54.9%) showing only mild to moderate dehydration (up to 6.0%). More severe dehydration (7.0–9.0%) was observed in 10 cats (19.6%), while 4 cats were found to be severely dehydrated ($\geq 10\%$). In the remaining six cats, information on hydration status was not available. The results of blood gas and biochemistry analysis on admission are shown in Table 1, and those of urinalysis are shown in Table 2.

Absolute urine output and incidence of POD and POD_{FR}

The mean \pm SD urine output at the investigated time points ranged from 4.8 ± 3.5 ml/kg/h after 4 h to 7.0 ± 4.1 ml/kg/h after 24 h (Table 3). The lowest and highest urine outputs of the individual patients were 0.1 ml/kg/h and 26.8 ml/kg/h, respectively. Patients with polyuria with a urine output of >2 ml/kg/h within the first 4 h were more likely to have a higher mean urine output over the entire period of catheterisation ($P < 0.001$). The overall incidence of POD within 48 h of catheterisation was 87.7%, indicating that 50/57 cats had

Table 1 Laboratory parameters on admission and their association with absolute urine output in ml/kg/h within 4 h after re-establishment of urine flow

Parameter	Reference interval	Median (range)	Mean \pm SD	Univariable analysis		Multivariable analysis
				<i>P</i>	<i>R</i>	<i>P</i>
Venous blood pH	7.34–7.44	7.27 (6.96–7.44)	7.26 \pm 0.10	0.003	0.405	<0.001
Bicarbonate (mmol/l)	19.0–24.0	18.7 (9.8–24.7)	18.1 \pm 3.7	0.012	0.350	0.024
Ionised calcium (mmol/l)	1.20–1.35	1.20 (0.71–1.55)	1.15 \pm 0.18	0.148	0.205	–
Potassium (mmol/l)	3.5–5.6	4.0 (3.0–9.6)	4.7 \pm 1.7	0.036	0.294	–
Phosphate (mmol/l)	0.97–2.36	1.52 (0.89–9.07)	2.28 \pm 1.94	<0.001	0.651	0.205
Sodium (mmol/l)	141.0–155.0	148.2 (126.0–157.9)	148.3 \pm 6.7	0.296	0.148	–
Blood glucose (mg/dl)	3.7–6.9	8.1 (4.0–17.0)	8.8 \pm 3.1	0.179	0.191	–
BUN (μ mol/l)	5.0–11.3	16.2 (4.8–109.5)	28.6 \pm 26.6	0.003	0.395	0.543
Creatinine (μ mol/l)	0–169.0	221.5 (80.0–2528)	472.7 \pm 458.3	0.004	0.389	0.152

Uni- and multivariable analyses with linear backward regression were performed, and $P < 0.05$ was considered significant (bold entries). Multivariable correlation analysis showed an association between urine output in ml/kg/h after 4 h and levels of blood urea nitrogen (BUN), as well as creatinine, phosphate and venous blood pH on admission. BUN, creatinine and phosphate were then excluded owing to high covariance with blood pH in linear backward regression analysis, leaving a significant inverse correlation between severity of acidaemia on admission and urine output within 4 h after relief of urinary tract obstruction.

Table 2 Results of urinalysis of cats ($n = 57$) with obstructive feline lower urinary tract disease on admission, proportion of cats with abnormal results and association of severity of laboratory changes with mean urine output within 48 h after re-establishment of urine flow

Parameter	n	Median (range)	Reference interval	Proportion of cats with abnormal results	Mean urine output within 48 h		
					Univariable analysis		Multivariable analysis
					<i>P</i>	<i>R</i>	<i>P</i>
Urine specific gravity	54	1035 (1011–1050)	1035–1060	Decreased in 29.6%	0.163	0.192	–
Urine pH*	57	7.0 (5.0–8.5)	5.5–7.0	Decreased in 5.3%	0.933	0.011	–
Protein*	53	+++ (– to ++++)	–	Increased in 30.9%	0.008	0.360	0.196
Glucose*	57	– (– to ++++)	–	Increased in 20.0%	0.403	0.113	–
Bilirubin*	54	– (– to ++++)	–	Increased in 20.4%	0.617	0.070	–
Erythrocytes/HPF	43	>50.0 (0–4 to >50)	≤11	Increased in 90.7%	0.135	0.232	–
Leukocytes/HPF	41	0–5 (0–5 to >12)	0–5	Increased in 36.6%	0.309	0.163	–

Uni- and multivariable analyses with linear backwards regression were performed, and $P < 0.05$ was considered significant. Severity of haematuria on admission was significantly correlated with overall severity of postobstructive diuresis

*Measured using a diagnostic urine dipstick

HPF = high-power field

POD at some point during catheterisation. The incidences at the different time points varied from 74.1% ($n = 40/54$) after 4 h up to a maximum of 95.5% ($n = 21/22$) after 44 h (Table 3).

POD_{FR} was seen in 21/57 cats (36.8%). In nine cats (15.8%) urine volume was higher than fluid rate after 4 h and 8 h. In two cats POD_{FR} was observed after 12 h and after 16 h, while the remaining five cats had POD_{FR} within 24 h.

Influence of fluid therapy on urine output

The mean \pm SD initial fluid rate was 6.0 ± 2.3 ml/kg/h (range 2–10 ml/kg/h). There was no correlation between the fluid rate over the first 4 h (fluid rate 0) and the subsequent urine output after 4 h (urine output 1) ($P = 0.514$, $R = 0.095$). There was a significant correlation between urine output and the preceding fluid rate at any time point ($P \leq 0.001$), except for the fluid rate at time point 0.

Association with laboratory parameters in blood and urine

Urine output within the first 4 h was significantly correlated with venous blood pH ($P < 0.001$) and levels of bicarbonate ($P = 0.024$) on admission. Levels of BUN,

creatinine and electrolytes were not correlated with urine output at any time point or mean urine output within 48 h. Baseline acidosis was not correlated with POD_{FR} in general or with POD_{FR} within the first 8 h.

The incidence of POD after the first 4 h was significantly higher in the cats with acidaemia ($P = 0.024$) but its overall incidence was not associated with the overall incidence of acidaemia on admission (Table 4). No other blood or urine parameters were correlated with the incidence of POD at any time point or with the overall incidence of POD over 48 h. POD_{FR} was not correlated with any parameter in blood.

Regarding the urinalysis results, no correlations between POD or POD_{FR} could be identified (Table 2).

Discussion

The clinical importance of POD after relief of obstruction has been shown in numerous human studies, and UTO is a common feline emergency. Yet there is only one clinical study that has investigated the incidence of POD in cats with natural UTO and its association with laboratory parameters.⁷ So far, there are no data regarding the severity and duration of POD, and their associations with laboratory parameters, and there are no studies investigating the impact of fluid therapy in naturally

Table 3 Urine output in ml/kg/h (median and mean) of 57 cats with obstructive feline lower urinary tract disease after relief of obstruction, and number and proportion of cats with post-obstructive diuresis (POD)

Urine output ml/kg/h measured in 4 h intervals and prevalence of POD at every time point												
	4 h	8 h	12 h	16 h	20 h	24 h	28 h	32 h	36 h	40 h	44 h	48 h
Median	4.0	4.7	5.0	5.9	6.2	7.0	5.3	5.1	4.3	6.2	6.0	6.0
Range	0.2–14.3	0.3–18.6	0.5–17.1	0.7–19.5	1.49–20.0	0.6–17.0	0.1–19.2	1.1–22.2	0.8–26.8	1.3–14.8	1.49–20.5	1.5–16.3
Mean \pm SD	4.8 \pm 3.5	5.2 \pm 3.4	5.6 \pm 3.5	6.9 \pm 4.1	6.9 \pm 4.0	7.0 \pm 4.1	6.6 \pm 4.3	6.2 \pm 4.5	6.2 \pm 5.2	6.9 \pm 3.9	6.8 \pm 4.3	6.4 \pm 3.5
POD (n)	40/54	50/55	46/52	43/48	43/47	41/46	39/43	36/42	32/35	26/28	21/22	20/22
POD (%)	74.1	90.9	88.5	89.6	91.5	89.1	90.7	85.7	91.4	92.9	95.5	90.9

diseased cats. Humans in danger of developing POD are often transferred to an intensive care unit because of the dangers of dehydration and further organ damage. This is especially important in patients who are in any way physically or mentally compromised because they might not be able to replace the loss of fluids sufficiently by oral intake. Pet cats also cannot be expected to drink sufficiently to compensate for excessive POD, especially if they are still weakened. Investigating the actual incidence, severity and risk factors of POD in feline patients is thus important, especially with regard to further optimising therapy for affected cats.

It proved to be quite challenging to find a suitable definition for a condition that can actually truly be regarded to be POD in patients receiving fluid therapy. Historically, POD has been characterised as a urine output >2 ml/kg/h,^{7,8} but arguably this seems insufficient to describe a state of renal concentration disorder in a patient receiving IV fluid therapy. Most studies on animals undergoing experimental urinary tract obstruction by unilateral or bilateral ureteral ligation are focused on the renal function regarding various solutes,^{6–10, 51, 52} and urine output is not evaluated in the face of fluid therapy. Moreover, most of the animals included in those studies received specifically composed IV solutions in order to examine the post-obstructive function of the kidney, which makes the results less helpful in understanding natural urethral obstruction and thus natural POD. In one study on experimentally obstructed cats, POD, defined as a urine output >1 – 2 ml/kg/h, occurred in all animals.⁸ However, those cats received initially high fluid rates of 20 ml/kg/h over the first 6 h post-obstruction and 15 ml/kg/h for the following 6 h. As investigating POD was not the main aspect of that study, the possible impact of fluid therapy was not discussed. In the only other study on naturally occurring POD in cats, 46% of cats had POD with urine output >2 ml/kg/h within the first 6 h and 64% after 12 h.⁷ In that study, cats also received IV fluid rates higher than maintenance. The fluid rate was included into the multivariable regression analysis and not found to be correlated with the frequency of POD.

The cats included in the present study were treated with fluid therapy according to the clinic's standard SOP protocol for cats with UTO, requiring the tending veterinarian to adjust the fluid rate every 4 h according to urine output plus a third of maintenance rate.

In the present study, POD with a urine output >2 ml/kg/h was seen in 74.1% of cats within the first 4 h after catheterisation. After 8 h, 90.9% of the animals had POD. The high incidence of POD led to the investigation of urine output in relation to fluid therapy. For this purpose, POD_{FR} was assessed, defined as a urine output higher than fluid input on at least two subsequent time points. We decided on the 8 h interval because that

Table 4 Association between laboratory abnormalities on admission and the incidence of post-obstructive diuresis (POD) 4 h after re-establishment of urine flow and overall incidence of POD

Parameter	n	%	Incidence of POD _{FR} within 8 h	Incidence of POD after 4 h	Overall incidence of POD _{FR}	Overall incidence of POD
			P	P	P	P
Acidaemia	25/54	46.3	0.715	0.024	0.377	0.323
Hypobicarbonataemia	28/54	51.9	0.051	0.187	0.602	0.193
Hypocalcaemia	22/54	40.7	0.207	0.884	0.724	0.492
Hyperkalaemia	11/54	20.4	0.267	0.124	0.932	0.157
Hyperphosphataemia	7/35	20.0	0.053	0.134	0.284	0.380
Hyponatraemia	5/47	10.6	0.070	0.483	0.795	0.317
Hyperglycaemia	38/54	70.4	0.122	0.151	0.546	0.949
Elevated BUN	40/56	71.4	0.741	0.881	0.703	1.000
Elevated creatinine	32/57	56.1	0.880	0.770	0.647	0.955

Acidaemia was defined as venous blood pH <7.27. *P* was calculated using multivariable regression analysis, and *P* <0.05 was considered significant (bold entry). BUN = blood urea nitrogen; POD_{FR} = post-obstructive diuresis in relation to fluid therapy

seemed a sufficiently long enough period to be considered a concentration disorder rather than a coincidental finding. Within the first 8 h, 15.8% of cats had POD_{FR}. More than 70% of the cats had urine output >2 ml/kg/h throughout the entire surveillance period of 48 h, while POD_{FR} was only seen in 36.8% of cats.

The high correlation between fluid rate at time point *x* with urine output at time point *x* + 1 suggests that, firstly, fluid rates were adapted to urine output as required by SOP protocol, and, secondly, that fluid rate does apparently play a role in urine output and thus cannot be neglected when discussing incidence and severity of POD. The only exception was the initial fluid rate 0, which did not correlate with urine output within the first 4 h. This might be owing to the fact that the cats were still dehydrated at that time. This discrepancy between the frequency of POD and POD_{FR} in the present study might indicate that the calculation of fluid rates, as suggested in literature and performed in this study, exceeds the needs, and might be the driving force for the high incidence of POD in many cats with naturally occurring obstructive FLUTD.

The incidence of POD after the first 4 h was significantly higher in the cats with acidaemia on admission, which is in accordance with a previous study by Francis et al,⁷ reporting that cats with acidaemia on admission were five times more likely to develop POD. This correlation, however, could not be confirmed with those cats showing POD_{FR} within 8 h of catheterisation.

In the present study, after 8 h, there was a strong correlation between fluid rate and urine output throughout the investigated period, which indicates that fluid therapy is a major driving force for urine production in these cats. However, as there was no correlation between fluid rate and urine output within the first 4 h, the correlation

between blood pH and bicarbonate with urine output might be accurate. However, it might be coincidental as acidaemia due to metabolic acidosis has been reported to be one of the most common laboratory changes in patients with UTO.^{3,8,17–19} While acidaemia was associated with POD in the only previous clinical study on POD,⁷ in the present study a correlation was only observed after 4 h. Acidaemia did not seem to influence the further course or severity of POD, and there was no correlation at all with POD_{FR}.

There is evidence that POD is partially caused by downregulation of aquaporin-2 (AQP2).^{20–23} Aquaporins (AQP) are active water carriers that are mainly responsible for the transport of water in the renal medullary collecting duct (MCD).^{24,25} and this downregulation is probably caused by temporary resistance against the anti-diuretic hormone arginine vasopressin (AVP).^{15,20–23,26–32} Consequently, POD could be considered a form of acquired nephrogenic diabetes insipidus.³³ The pathophysiology of AVP resistance is complex and includes the release of atrial natriuretic peptide (ANP) induced by atrial stretch due to hypervolaemia^{34,35} as well as an obstruction-induced increase in cyclooxygenase-2 in the kidney,^{36–38} which leads to the elevated production of prostaglandin E₂ (PGE₂).^{10,14,39–41} and to the impairment of the cyclic adenosine monophosphate-regulated expression of AQP and urea transporters (UT) located in the MCD.^{27,42} Changes in intrarenal haemodynamics due to obstruction apparently play an important role,^{14,43} as do increases in nitric oxide and catecholamines.^{44,45} Whether a change in blood pH also has a direct effect on the expression of AQP in the mammalian MCD has not yet been researched. However, there is evidence that AQP in certain plants reacts to changes in the intracellular pH.^{46,47} Besides, acidaemia has recently been suggested to worsen brain

oedema by playing a role in AQP1 downregulation.⁴⁸ Thus, acidaemia might causally contribute to the pathogenesis of POD by its suspected effect on the translocation of AQP2 to the apical membrane of the MCD,⁴⁹ but this remains to be confirmed.

Of the other circulating factors that have often been discussed to play a part in the pathogenesis of POD, particular emphasis has been set for sodium and BUN.^{6,50-53} Owing to the impaired ability of the obstructed kidney to reabsorb sodium, natriuresis has often been found to occur simultaneously with diuresis in POD. However, neither hyper- nor hyponatraemia were found to be correlated with urine output or incidence of POD or POD_{FR} in the present or prior studies. The measurement of fractured excretion of sodium in the urine of cats with FLUTD is not routinely performed in the hospital and thus analysis was not possible in the present study.

Historically, a postrenal increase in plasma urea has been considered to be responsible for the onset of POD.^{6,51-53} but recent studies have not obtained similar results in natural cases of UTO.^{7,12} In the present study, the BUN level was not associated with either urine output at any time point or the incidence of POD or POD_{FR}. However, both directly and indirectly AVP-regulated UTs that are necessary for the active moderation of urea distribution alongside the MCD have been found to be downregulated in UTO.^{42,54} In experimental studies, knockout mice with reduced numbers of UT were able to concentrate their urine properly as long as their plasma BUN level was normal but exhibited polyuria when the BUN level was increased by IV urea administration. Thus, one would expect that the combination of reduced UT (caused by UTO) with higher levels of plasma BUN (caused by postrenal azotaemia) would lead to more pronounced POD.

It is not clear whether the downregulation of AQP and UTs is also dependent on the duration of UTO. The urine flow of animals used in experimental studies is usually blocked for 24 h straight, while the duration of UTO in natural cases can only vaguely be estimated and is near impossible to evaluate. While the rate of IV fluid administration did not affect POD in a previous clinical study on cats,⁷ and apparently had no effect on POD in experimental studies on rats and dogs, the results of the present study suggest that fluid therapy might have a more important effect on POD than previously postulated.

In our opinion, the general lack of correlation between POD, as well as POD_{FR}, and practicably assessable biochemical parameters suggests that circulating potentially diuretic factors are not the only or main factors influencing the renal concentration disorder in UTO. Finally, it should be stated that it is still not clear whether POD in itself – presuming it is compensated for with

adequate fluid therapy – is a harmful condition or rather a sign of the kidneys recovering from prostatic damage. A recent study in human medicine has found POD to be a positive sign associated with remission, while lack of POD was associated with higher morbidity.¹² Whether this finding can be transferred to feline patients, has not been investigated.

The retrospective characteristic of this study entails some limitations. Firstly, not all patient parameters were available for all cats at all the time points. Data were checked for accuracy, but it cannot be excluded that there were miscalculations that could not be identified retrospectively. Secondly, not all underlying diseases that might have had an effect on urine concentration could be ruled out completely for all patients. However, as most patients were young cats with no prior history of illness, undetected chronic diseases are not very likely. Thirdly, a major limitation is the lack of a control group of physically healthy cats, treated with an indwelling urinary catheter for monitoring urine output, while receiving IV fluids. However, this cannot be performed in a clinical setting.

The cats actually included in the study were a small proportion of those presented to the hospital for UTO; a larger number was excluded from the study for various reasons but mostly because of unavailable medical data. We still think that it is a representative sample, as the cats were randomly chosen, simply based on the availability of their medical records.

There was a loss of data over the time of catheterisation, which has to do with the fact that many cats did not tolerate the catheter any longer, or there was trouble with blocking catheters. If those cats that lost their catheter prematurely were able to urinate, they were not re-catheterised because that would not have been justified in a clinical setting.

Conclusions

The present study confirms that POD is a frequent finding in cats treated for UTO. It also shows that POD is influenced by the administered fluid therapy, which might increase the incidence of polyuria. While the presence and severity of metabolic acidosis on admission was correlated with urine output within the first 4 h, it was not correlated with incidence or overall severity of POD. It is thus possible that the pathophysiological changes leading to the downregulation of AQP in the MCD, as well as the rate of IV fluid therapy, have a greater impact on urine concentration and POD than changes in circulating factors that are assessable in blood and urine. It appears that fluid therapy calculated based on urine output plus insensible losses might actually exceed the needs of cats with obstructive FLUTD.

Conflict of interest The authors do not have any potential conflicts of interest to declare.

Funding This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

References

- Lekcharonsuk C, Osborne CA and Lulich JP. Evaluation of trends in frequency of urethrostomy for treatment of urethral obstruction in cats. *J Am Vet Med Assoc* 2002; 221: 502–505.
- Rieser TM. Urinary tract emergencies. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2005; 35: 359–373.
- Burrows CF and Bovee KC. Characterization and treatment of acid-base and renal defects due to urethral obstruction in cats. *J Am Vet Med Assoc* 1978; 172: 801–805.
- Gerber B, Boretto FS, Kley S, et al. Evaluation of clinical signs and causes of lower urinary tract disease in European cats. *J Small Anim Pract* 2005; 46: 571–577.
- Hostutler RA, Chew DJ and DiBartola SP. Recent concepts in feline lower urinary tract disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2005; 35: 147–170.
- Harris RH and Yarger WE. The pathogenesis of post-obstructive diuresis. The role of circulating natriuretic and diuretic factors, including urea. *J Clin Invest* 1975; 56: 880–887.
- Francis BJ, Wells RJ, Rao S, et al. Retrospective study to characterize post-obstructive diuresis in cats with urethral obstruction. *J Feline Med Surg* 2010; 12: 606–608.
- Freitas GC, da Cunha MG, Gomes K, et al. Acid-base and biochemical stabilization and quality of recovery in male cats with urethral obstruction and anesthetized with propofol or a combination of ketamine and diazepam. *Can J Vet Res* 2012; 76: 201–208.
- Bercovitch DD, Kasen L, Blann L, et al. The postobstructive kidney. Observations on nephron function after the relief of 24 hr of ureteral ligation in the dog. *J Clin Invest* 1971; 50: 1154–1165.
- Fradet Y, Lebel M, Grose JH, et al. Renal prostaglandins in postobstructive diuresis. Comparative study of unilateral and bilateral obstruction in conscious dogs. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1988; 31: 123–129.
- Fradet Y, Simard J, Grose JH, et al. Enhanced urinary prostaglandin E2 in postobstructive diuresis in humans. *Prostaglandins Med* 1980; 5: 29–30.
- Hamdi A, Hajage D, Van Glabeke E, et al. Severe post-renal acute kidney injury, post-obstructive diuresis and renal recovery. *BJU Int* 2012; 110: E1027–E1034.
- Harris RH and Gill JM. Changes in glomerular filtration rate during complete ureteral obstruction in rats. *Kidney Int* 1981; 19: 603–608.
- Yarger WE, Schocken DD and Harris RH. Obstructive nephropathy in the rat: possible roles for the renin-angiotensin system, prostaglandins, and thromboxanes in post-obstructive renal function. *J Clin Invest* 1980; 65: 400–412.
- Li C, Wang W, Kwon TH, et al. Downregulation of AQP1, -2, and -3 after ureteral obstruction is associated with a long-term urine-concentrating defect. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 281: F163–F171.
- Middleton DJ, Ilkiw JE and Watson AD. Arterial and venous blood gas tensions in clinically healthy cats. *Am J Vet Res* 1981; 42: 1609–1611.
- Cunha MG, Freitas GC, Carregaro AB, et al. Renal and cardiorespiratory effects of treatment with lactated Ringer's solution or physiologic saline (0.9% NaCl) solution in cats with experimentally induced urethral obstruction. *Am J Vet Res* 2010; 71: 840–846.
- Polzin DJ, Osborne CA and Bartges JW. Management of postrenal azotemia. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1996; 26: 507–513.
- Drobatz KJ and Hughes D. Concentration of ionized calcium in plasma from cats with urethral obstruction. *J Am Vet Med Assoc* 1997; 211: 1392–1395.
- Frokiaer J, Marples D, Knepper MA, et al. Bilateral ureteral obstruction downregulates expression of vasopressin-sensitive AQP-2 water channel in rat kidney. *Am J Physiol* 1996; 270: F657–F668.
- Verkman AS. Roles of aquaporins in kidney revealed by transgenic mice. *Semin Nephrol* 2006; 26: 200–208.
- Jensen AM, Li C, Praetorius HA, et al. Angiotensin II mediates downregulation of aquaporin water channels and key renal sodium transporters in response to urinary tract obstruction. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 291: F1021–F1032.
- Rojek A, Fuchtbauer EM, Kwon TH, et al. Severe urinary concentrating defect in renal collecting duct-selective AQP2 conditional-knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 6037–6042.
- Sands JM, Naruse M, Jacobs JD, et al. Changes in aquaporin-2 protein contribute to the urine concentrating defect in rats fed a low-protein diet. *J Clin Invest* 1996; 97: 2807–2814.
- Hozawa S, Holtzman EJ and Ausiello DA. cAMP motifs regulating transcription in the aquaporin 2 gene. *Am J Physiol* 1996; 270: C1695–C1702.
- Nielsen S, Chou CL, Marples D, et al. Vasopressin increases water permeability of kidney collecting duct by inducing translocation of aquaporin-CD water channels to plasma membrane. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 1013–1017.
- Marples D, Knepper MA, Christensen EI, et al. Redistribution of aquaporin-2 water channels induced by vasopressin in rat kidney inner medullary collecting duct. *Am J Physiol* 1995; 269: C655–C664.
- DiGiovanni SR, Nielsen S, Christensen EI, et al. Regulation of collecting duct water channel expression by vasopressin in Brattleboro rat. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91: 8984–8988.
- Frokiaer J, Christensen BM, Marples D, et al. Downregulation of aquaporin-2 parallels changes in renal water excretion in unilateral ureteral obstruction. *Am J Physiol* 1997; 273: F213–F223.
- Kim SW, Cho SH, Oh BS, et al. Diminished renal expression of aquaporin water channels in rats with experimental bilateral ureteral obstruction. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2019–2028.
- Nedvetsky PI, Tamma G, Beulshausen S, et al. Regulation of aquaporin-2 trafficking. *Handb Exp Pharmacol* 2009; 190: 133–157.
- Ishikawa SE, Saito T, Saito T, et al. Pathophysiological role of aquaporin-2 in impaired water excretion. *Prog Brain Res* 2008; 170: 581–588.
- Nielsen S, Kwon TH, Frokiaer J, et al. Regulation and dysregulation of aquaporins in water balance disorders. *J Intern Med* 2007; 261: 53–64.

- 34 Ryndin I, Gulmi FA, Chou SY, et al. Renal responses to atrial natriuretic peptide are preserved in bilateral ureteral obstruction and augmented by neutral endopeptidase inhibition. *J Urol* 2005; 173: 651–656.
- 35 Kim SW, Lee J, Park JW, et al. Increased expression of atrial natriuretic peptide in the kidney of rats with bilateral ureteral obstruction. *Kidney Int* 2001; 59: 1274–1282.
- 36 Norregaard R, Jensen BL, Topcu SO, et al. COX-2 activity transiently contributes to increased water and NaCl excretion in the polyuric phase after release of ureteral obstruction. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292: F1322–F1333.
- 37 Norregaard R, Jensen BL, Li C, et al. COX-2 inhibition prevents downregulation of key renal water and sodium transport proteins in response to bilateral ureteral obstruction. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289: F322–F333.
- 38 Cheng X, Zhang H, Lee HL, et al. Cyclooxygenase-2 inhibitor preserves medullary aquaporin-2 expression and prevents polyuria after ureteral obstruction. *J Urol* 2004; 172: 2387–2390.
- 39 Welch BD, Carlson NG, Shi H, et al. P2Y2 receptor-stimulated release of prostaglandin E2 by rat inner medullary collecting duct preparations. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 285: F711–F721.
- 40 Yanagisawa H, Moridaira K, Nodera M, et al. Ureteral obstruction enhances eicosanoid production in cortical and medullary tubules of rat kidneys. *Kidney Blood Press Res* 1997; 20: 398–405.
- 41 Nadler SP, Zimpelmann JA and Hebert RL. PGE2 inhibits water permeability at a post-cAMP site in rat terminal inner medullary collecting duct. *Am J Physiol* 1992; 262: F229–F235.
- 42 Li C, Klein JD, Wang W, et al. Altered expression of urea transporters in response to ureteral obstruction. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 286: F1154–F1162.
- 43 Hsu CH, Kurtz TW, Rosenzweig J, et al. Intrarenal hemodynamics and renal function in postobstructive uropathy. *Invest Urol* 1978; 15: 348–351.
- 44 Garcia NH, Pomposiello SI and Garvin JL. Nitric oxide inhibits ADH-stimulated osmotic water permeability in cortical collecting ducts. *Am J Physiol* 1996; 270: F206–F210.
- 45 Li L and Schafer JA. Dopamine inhibits vasopressin-dependent cAMP production in the rat cortical collecting duct. *Am J Physiol* 1998; 275: F62–F67.
- 46 Bellati J, Alleva K, Soto G, et al. Intracellular pH sensing is altered by plasma membrane PIP aquaporin co-expression. *Plant Mol Biol* 2010; 74: 105–118.
- 47 Alleva K, Niemietz CM, Sutka M, et al. Plasma membrane of Beta vulgaris storage root shows high water channel activity regulated by cytoplasmic pH and a dual range of calcium concentrations. *J Exp Botany* 2006; 57: 609–621.
- 48 Tran ND, Kim S, Vincent HK, et al. Aquaporin-1-mediated cerebral edema following traumatic brain injury: effects of acidosis and corticosteroid administration. *J Neurosurg* 2010; 112: 1095–1104.
- 49 Mouri T, Inoue T, Nonoguchi H, et al. Acute and chronic metabolic acidosis interferes with aquaporin-2 translocation in the rat kidney collecting ducts. *Hypertens Res* 2009; 32: 358–363.
- 50 Kim SW, Lee J, Jung K, et al. Diminished expression of sodium transporters in the ureteral obstructed kidney in rats. *Nephron Exp Nephrol* 2004; 96: e67–e76.
- 51 Wilson DR and Honrath U. Cross-circulation study of natriuretic factors in postobstructive diuresis. *J Clin Invest* 1976; 57: 380–389.
- 52 Sophasan S and Sorrasuchart S. Factors inducing post-obstructive diuresis in rats. *Nephron* 1984; 38: 125–133.
- 53 Jones BF and Nanra RS. Post-obstructive diuresis. *Aust N Z J Med* 1983; 13: 519–521.
- 54 Bankir LT and Trinh-Trang-Tan MM. Renal urea transporters. Direct and indirect regulation by vasopressin. *Exp Physiol* 2000; 85: 243S–252S.

IV. DISKUSSION

Die POD ist eine häufige Komplikation nach Behebung einer Harnabflussstörung, die sowohl bei natürlich aufgetretenen, als auch bei experimentell herbeigeführten Harnwegsobstruktionen unterschiedlicher Spezies zu beobachten ist (BAUM et al., 1975; JONES & NANRA, 1983; FRANCIS et al., 2010; HAMDI et al., 2012). Eine vollständige Harnröhrenobstruktion stellt einen akuten, lebensbedrohlichen Notfall dar, und in der Kleintierpraxis sind Kater die am häufigsten von Harnröhrenobstruktionen betroffenen Patienten (RIESER, 2005). Obwohl Katzen so häufig von Harnwegsobstruktionen betroffen sind, existiert bisher nur eine klinische Studie zu Katzen mit natürlich aufgetretener Urethraobstruktion, im Rahmen derer die Inzidenz der POD und deren Assoziation mit labordiagnostischen Parametern ermittelt wurde (FRANCIS et al., 2010). Die meisten Studien über die POD sind experimentelle Studien, überwiegend durchgeführt an Ratten, bei denen die Obstruktion durch Ligatur eines oder beider Harnleiter herbeigeführt wurde. Lediglich in einer Studie wurde die POD bei Katzen untersucht, denen transurethral ein verschlossener Harnkatheter eingesetzt wurde (FREITAS et al., 2012).

In der vorliegenden Studie wurden neben der Häufigkeit der POD auch deren Schwergrad, Dauer und Abhängigkeit von der Infusionstherapie an einer größeren Gruppe von 57 Katzen über einen Zeitraum von 48 Stunden untersucht. Basierend auf der bisher verwendeten Definition von POD als Urinproduktion von mehr als 2 ml/kg/h, zeigten 74,1 % der Katzen bereits in den ersten vier Stunden POD. Die Inzidenz stieg dann auf über 90,9 %, und 87,8 % der Katzen blieben während der gesamten Dauer der Katheterisierung polyurisch. Verglichen mit den experimentellen Studien an Ratten, Hunden und Katzen, in denen 100 % der Tiere POD entwickelten (JAENIKE, 1972; HARRIS & YARGER, 1975; FROKIAER et al., 1996; CHENG et al., 2004; FREITAS et al., 2012), ist die Inzidenz der POD in der vorliegenden Studie damit etwas niedriger. Verglichen mit zwei aktuellen klinischen Studien bei Katzen (46 %) (FRANCIS et al., 2010) und Menschen (54 %) (HAMDI et al., 2012) ist die Inzidenz deutlich höher.

Es wäre denkbar, dass diese Diskrepanz durch die Dauer der Obstruktion bedingt ist. Bei den Versuchstieren in den experimentellen Studien setzte die Obstruktion

durch die Ligatur plötzlich ein und wurde über einen genau definierten Zeitraum von 24 Stunden belassen. Im Gegensatz dazu konnten der Verlauf, sowie die genaue Dauer der kompletten Obstruktion in der vorliegenden sowie in der anderen klinischen Studie bei Katzen (FRANCIS et al., 2010) und auch in der Studie beim Menschen nicht exakt bestimmt werden. In der Humanmedizin ist es insbesondere bei Patienten mit Neoplasien oder anderen Raumforderungen, die die Urethra verlegen, wahrscheinlich, dass die Obstruktion sich eher chronisch progressiv entwickelt hat. Auch bei Katzen berichten Besitzer im Vorfeld teilweise von zuvor bestehender Symptomatik wie Strangurie (41,9 % bei Katzen mit Harnröhrenpfropf) und Pollakisurie (6,5 %) (DORSCH et al., 2014). Es ist möglich, dass vor der vollständigen Verlegung der Urethra bereits eine subtotale Obstruktion bestanden haben könnte. Dennoch ist es wahrscheinlicher, dass Katzen, die offensichtliche Harnabsatzbeschwerden zeigen, zumeist in der Klinik vorgestellt werden, bevor sie über 24 Stunden keinen Urin mehr absetzen konnten. Die Dauer der Obstruktion ist möglicherweise relevant für die Ausprägung einer ADH-Resistenz, welche durch die daraus resultierende Verminderung der AQP2-Expression hauptsächlich für die Urinkonzentrationsstörung verantwortlich zu sein scheint (FROKIAER et al., 1997; WEN et al., 1999a; KWON et al., 2001; LI et al., 2001; VAN VONDEREN et al., 2004; NEDVETSKY et al., 2009; ZHANG et al., 2010; TOPCU et al., 2011). In experimentellen Studien ist nach einer Harnleiterobstruktion über 24 Stunden die AQP2-Expression signifikant vermindert; es gibt bisher allerdings keine Studien, in denen untersucht wurde, wie lange es dauert, bis die ADH-Resistenz und damit die Reduktion von AQP2 eintritt. Es ist auch nicht bekannt, ob bereits partielle oder intermittierende Obstruktionen die ADH-Resistenz auslösen oder beeinflussen können.

Eine andere Erklärung für die höhere Inzidenz der POD in experimentellen Studien könnte darin zu sehen sein, dass – abgesehen von einer Studie bei Katzen (FREITAS et al., 2012) – bei den Versuchstieren nicht die Harnröhre, sondern die Harnleiter blockiert worden waren. Da der intrarenale Druckanstieg ebenfalls ein wichtiger Faktor für die Entwicklung der ADH-Resistenz zu sein scheint (HSU et al., 1978; LANZONE et al., 1995), hängt der Verlauf der POD möglicherweise auch von der Lokalisation der Obstruktion ab. Ist die Obstruktion in der Harnröhre lokalisiert, kann das Hauptvolumen an Urin von der dehnbaren

Harnblase aufgefangen werden, während bei Ligatur der Ureteren der Druckanstieg in den Nieren vermutlich schneller und ausgeprägter erfolgt. Es existieren bisher jedoch keine Studien, in denen untersucht wurde, ob die Lokalisation der Obstruktion sich unterschiedlich auf die Veränderungen in den intrarenalen Druckverhältnissen und der intrarenalen Hämodynamik auswirkt.

Ob die Katzen in der vorliegenden Studie insgesamt länger obstruiert waren als in anderen klinischen Studien, und ob sie deswegen einen höheren intrarenalen Druck entwickelt hatten, und dies zu einer höheren Inzidenz der POD geführt hat, kann retrospektiv nicht festgestellt werden.

Der Einfluss der Infusionstherapie könnte einen weiteren Erklärungsansatz für die unterschiedlichen Ergebnisse bei den klinischen Studien bieten. In der klinischen Studie bei Katzen wird die Infusionstherapie nicht näher beschrieben, es wird nur angegeben, dass „höher als Erhaltungsbedarf“ infundiert wurde (FRANCIS et al., 2010). Wie hoch genau die Infusionsrate war und ob sie an die Urinproduktion angepasst wurde, wird nicht exakt erläutert. Die Patienten in der humanmedizinischen Studie wurden nicht nach einem festen Schema, sondern erhielten Infusionstherapie „nach Ermessen des behandelnden Arztes“ (HAMDI et al., 2012). Die Infusionsmenge sei dabei aber nicht darauf ausgelegt worden, die Verluste vollständig zu ersetzen, weswegen die Flüssigkeitsbilanz bei den Patienten, die POD entwickelt hatten, negativ blieb und die Flüssigkeitsverluste die zugeführte Flüssigkeitsmenge überstiegen. Da bei den Katzen in der vorliegenden Studie die Infusionsrate an die Urinproduktion angepasst worden war, könnte dies bedeuten, dass die Patienten höhere Infusionsmengen erhalten haben als in den anderen klinischen Studien. Die Infusionsrate in der vorliegenden Studie wurde nach einem präexistenten standardisierten Therapieprotokoll für Katzen mit obstruktiver FLUTD berechnet. Gemäß dem Protokoll wurde alle vier Stunden der Urinbeutel geleert und die Urinproduktion in ml/kg/h berechnet. Die Patienten erhielten dann bis zum nächsten Messzeitpunkt die gleiche Rate an Infusion in Milliliter pro Stunde (ml/h), die sie zuvor als Urin produziert hatten, und zusätzlich ein Drittel des Erhaltungsbedarfs (0,7 ml/kg/h) zum Ausgleich der nicht messbaren Flüssigkeitsverluste („insensible losses“). Die Urinproduktion, sowie die Infusionsrate wurden alle vier Stunden auf dem Patientenblatt vermerkt. Neben der Ermittlung der Urinproduktion alle vier Stunden, wurde die gesamte Harnproduktion in ml/kg/h über den Zeitraum der Katheterisierung berechnet. In

der vorliegenden Studie lag die mediane Urinproduktion nach vier Stunden bei 4,0 ml/kg/h, stieg dann auf 4,7 ml/kg/h und auf bis zu 6,0 ml/kg/h, wobei sie zu keinem Zeitpunkt unter 4 ml/kg/h lag. In der Studie von Francis et al. (2010) gibt es keine genauen Angaben über die produzierte Urinmenge im Verhältnis zur verabreichten Infusionsmenge. Es kann daher nicht verglichen werden, ob es durch die Berechnung der Infusionsmenge, wie sie in der vorliegenden Studie durchgeführt wurde, zu einer im Vergleich dazu höheren Urinproduktion kam. In der Studie aus der Humanmedizin wurde die POD nicht als Urinmenge pro Kilogramm Körpergewicht angegeben, sondern als Urinmenge von mehr als 4,0 L/Tag (HAMDI et al., 2012). Das wäre mit einer Urinmenge von 2 ml/kg/h bei einem 83 kg schweren Menschen gleichzusetzen. Bei einer Urinmenge von 7-8 L/Tag entspräche dies einer Urinproduktion von bis 4 ml/kg/h. Damit wären die Werte in etwa vergleichbar mit denen der Katzen in der vorliegenden Studie. Genaue Angaben für jeden Patienten wurden aber auch hier nicht gemacht, sodass ein exakter, direkter Vergleich der Urinproduktion nicht möglich ist.

Da die Inzidenz der POD in der vorliegenden Studie sehr hoch war, wurde untersucht, ob die verabreichte Infusionsmenge einen messbaren Einfluss auf die Urinproduktion genommen haben könnte. Es konnte gezeigt werden, dass die Urinproduktion zu jedem Zeitpunkt $x+1$ stark mit der vorausgegangenen Infusionsmenge zum Zeitpunkt x korrelierte ($p < 0,001$). Die einzige Ausnahme bildete dabei die Urinproduktion innerhalb den ersten vier Stunden. Hier bestand keine Assoziation zwischen der Infusionsrate und der Urinproduktion, was möglicherweise daran liegt, dass die Katzen nach vier Stunden noch nicht vollständig rehydriert waren. Es wäre auch denkbar, dass zu diesem Zeitpunkt die Sedation und das Schockgeschehens mit Hypothermie, Hypotension und eventuell vorhandenen Herzrhythmusstörungen noch eine Auswirkung auf die renale Perfusion hatten. Soweit initial Schockinfusionen oder Flüssigkeitsboli verabreicht und als solche notiert worden waren, war dies in der Berechnung berücksichtigt worden. Da es sich um eine retrospektive Studie handelt, kann nicht gänzlich ausgeschlossen werden, dass einzelne außerordentliche Flüssigkeitsgaben nicht auf dem Krankenblatt vermerkt worden waren.

Die starke Korrelation der Urinproduktion mit der vorausgegangenen Infusionsrate an allen weiteren Zeitpunkten zeigt jedoch, dass zumindest im weiteren Verlauf die Vorgaben des Therapieprotokolls eingehalten und die

Infusionsrate an die Urinproduktion angepasst worden war. Zum anderen demonstrieren die Resultate auch, dass die Urinproduktion abhängig von der Infusionsrate ist, und die Infusion damit auch die Ausprägung sowie die Inzidenz der POD beeinflusst haben könnte. Ob die betreffenden Katzen ohne Infusion keine Polyurie gezeigt hätten, oder ob nur der Schweregrad der Polyurie durch die Infusion erhöht wurde, kann retrospektiv nicht unterschieden werden.

Auch in der Studie von Francis et al. (2011) wird angegeben, dass die Infusionsrate auf Korrelation mit dem Auftreten der POD untersucht, und keine Assoziation festgestellt wurde. Da aber keine exakten Angaben zur Urinproduktion oder Infusionsrate gemacht wurden, ist den vorliegenden Daten nicht zu entnehmen, wie genau bei der Berechnung der Infusionsrate vorgegangen wurde. In der humanmedizinischen Studie von HAMDI et. al (2012) wurde geschlussfolgert, dass die Infusion an Inzidenz und Ausprägung der POD nicht beteiligt sei, da alle Patienten mit POD mehr Urin produzierten, als ihnen zugeführt wurde.

Um den Effekt der zugeführten Flüssigkeit auf die Urinmenge und die POD differenzierter betrachten zu können, wurde in der vorliegenden Studie, abweichend von der bisher verwendeten Definition für POD, eine alternative Definition erarbeitet, die den Einfluss der Infusion berücksichtigen sollte (POD_{FR}). POD_{FR} lag demnach vor, wenn an zwei aufeinanderfolgenden Zeitpunkten die Urinproduktion des Patienten die zuvor verabreichte Infusionsmenge überstieg. POD_{FR} wurde bei $n = 21/57$ (36,8 %) der Patienten im beobachteten Zeitraum festgestellt, und bei 15,8 % der Katzen trat POD_{FR} bereits innerhalb der ersten acht Stunden auf. Die Inzidenz von POD_{FR} war also wesentlich niedriger, als die Inzidenz der POD nach der herkömmlichen Definition (90,9 % nach 8 Stunden).

Wie die Urinproduktion der Katzen, sowie die Inzidenz von POD und POD_{FR} in der vorliegenden und auch in den anderen Studien gänzlich ohne Infusionstherapie ausgefallen wäre, kann nicht gesagt werden. Die stark unterschiedliche Inzidenz von POD und POD_{FR} legt aber nahe, dass die herkömmliche Definition von POD als Urinproduktion $> 2 \text{ ml/kg/h}$ bei Patienten, die Infusionen erhalten, nicht adäquat ist.

Dieses Ergebnis stellt den Kliniker nun vor die Herausforderung, einerseits

weitere Dehydratation zu vermeiden, andererseits aber auch nicht übermäßig viel Infusion zu verabreichen, um Problemen, wie dem „medullary wash out“, sowie einer Hypervolämie und damit verbundenen Komplikationen wie z. B. einem Lungenödem vorzubeugen (STEIN et al., 1975; MANENTI et al., 1992). Sich zu diesem Zweck an der produzierten Urinmenge zu orientieren, wie es bisher vorgeschlagen wurde, scheint dabei die Gefahr für Überhydratation zu bergen. Andererseits dürfte es nahezu unmöglich sein, basierend auf klinischen Parametern den optimalen Hydratationszustand zu definieren, da sich die Dehydratation klinisch erst ab einem Dehydratationsgrad von ca. 5 % feststellen lässt. Dies ist jedoch sicherlich nicht ausreichend, um durch Minderperfusion entstehende Organschäden zu vermeiden. Es existieren bisher keine Therapieempfehlungen zur optimalen Infusionsanpassung bei postobstruktiven Patienten. Betroffene Katzen sollten daher engmaschig überwacht, und gründlich auf Anzeichen für Überhydrierung untersucht werden. Täglich mehrfaches Wiegen kann helfen, sowohl Flüssigkeitsverluste, also auch ein Zuviel an Infusion zu erkennen.

Die metabolische Azidose ist einer der häufigsten Befunde bei Harnwegsobstruktionen (BURROWS & BOVEE, 1978; DROBATZ & HUGHES, 1997a; SEGEV et al., 2011; FREITAS et al., 2012), und ein venöser Blut-pH $\leq 7,27$ wurde auch in der vorliegenden Studie bei 46,2 % der Katzen festgestellt. In einer früheren Studie wurde eine signifikante Korrelation zwischen metabolischer Azidose und dem Auftreten der POD ermittelt (FRANCIS et al., 2010). In der vorliegenden Studie konnte eine Assoziation zwischen dem Schweregrad der metabolischen Azidose und der Urinproduktion innerhalb der ersten vier Stunden festgestellt werden ($p < 0,001$), und auch die Inzidenz der POD nach vier Stunden korrelierte mit dem Vorliegen einer metabolischen Azidose bei Vorstellung ($p = 0,024$). Insgesamt waren aber weder das Auftreten, noch der Schweregrad der POD oder POD_{FR} mit der metabolischen Azidose assoziiert. Ein kausaler Zusammenhang zwischen Azidose und Polyurie ist bisher nicht belegt. Von pflanzlichen AQP ist allerdings bekannt, dass ihre Expression von Veränderungen im pH-Wert reguliert wird (BELLATI et al., 2010). Es gibt bisher nicht viele Studien, in denen die Auswirkung von Änderungen im pH-Wert auf die AQP in den Sammelrohren von Säugetieren untersucht wurde (TASHIMA et al., 2001; AMLAL et al., 2004; NONOGUCHI et al., 2004; MOURI et al.,

2009), und die existierenden Studien liefern kontroverse Ergebnisse. In einer Studie wurde festgestellt, dass bei Ratten während einer Ammonium-Chlorid-induzierten chronischen Azidose über 120 h die Konzentration an ADH und die Expression von AQP2 in den Zellen des MCD zunahm (AMLAL et al., 2004). Andererseits zeigte eine andere Studie, dass die intrazelluläre mRNA für AQP zwar erhöht, die tatsächliche Expression auf der apikalen Seite der Tubuluszellen aber vermindert war, was als mögliche Translokationsstörung durch die Azidose interpretiert wurde (MOURI et al., 2009).

In einer anderen experimentellen Studie an Ratten wurde festgestellt, dass es bei chronischer Azidose zu einer verminderten Expression von V2-Rezeptoren kommt (TASHIMA et al., 2001), was die ADH-Resistenz während der POD erklären könnte. Allerdings wurden in den bisherigen Studien nur die Effekte einer experimentell induzierten chronischer Azidose untersucht, wohingegen es sich bei der feline Harnwegsobstruktion um ein akutes Geschehen und damit auch um eine akute metabolische Azidose handelt. Daher ist nicht klar, ob die Ergebnisse der experimentellen Studien auf die Katzen in der vorliegenden Studie und andere Fälle natürlich auftretender Harnwegsobstruktionen übertragbar sind.

In einer aktuellen retrospektiven Studie aus der Humanmedizin war das Vorliegen einer metabolischen Azidose nicht mit dem Auftreten, sondern dem Ausbleiben der POD korreliert (HAMDI et al., 2012). Stattdessen waren in dieser Studie erhöhte Kreatininkonzentrationen im Serum, ein erniedrigtes Hämoglobin und ein erhöhtes Bicarbonat Prädiktoren für POD. Eine multivariate Regressionsanalyse wurde für die Faktoren in der betreffenden Studie allerdings nicht durchgeführt. POD wurde für die Studie als Urinproduktion > 4 L/Tag definiert. Die Patienten, die keine POD zeigten, hatten ein höheres Risiko für eine chronische Nierenschädigung, weswegen das Auftreten von POD als positives Zeichen für die Wiederherstellung der Nierenfunktion interpretiert wurde. Es ist nicht klar, ob die POD selbst einen positiven Effekt auf die Niere hat, oder ob lediglich die Polyurie ein Zeichen für die wieder einsetzende Nierenfunktion darstellt, wie die Autoren der Studie vermuten. Es wurde in der Studie auch nicht unterschieden, ob die Patienten, die keine POD zeigten, normale oder subnormale Mengen an Urin produzierten, aber je höher die Urinproduktion ausfiel (> 7 L/Tag), desto höher war die Wahrscheinlichkeit für vollständige Regeneration der Nierenschädigung.

Dass die Resultate in dieser Studie so konträr zu den Ergebnissen der

vorliegenden und der anderen klinischen Studie bei Katzen sind, könnte möglicherweise an den inkludierten Patienten liegen. In die humanmedizinische Studie wurden größtenteils ältere Patienten mit Tumorerkrankungen der unteren Harnwege oder im Beckenbereich aufgenommen. Anders als bei der natürlichen Harnwegsobstruktion der Katze liegt hier ein eher chronisch progressives Problem vor und die Dauer der Symptome bis zur Vorstellung wegen kompletter Obstruktion und akutem postrenalen Nierenversagen wurde mit bis zu 350 Tagen angegeben. Zudem wurden nur Patienten, die aufgrund von schwerem postrenalen akuten Nierenversagen auf die Intensivstation gebracht wurden, in die Studie aufgenommen (basierend auf Blutwertveränderungen wie postrenale Azotämie, Hyperkaliämie, metabolische Azidose), während in den Studien zur feline POD alle Patienten mit akuter Harnröhrenobstruktion aufgenommen wurden. Es ist durchaus möglich, dass die unterschiedlich lange Dauer der Obstruktion, auch wenn sie nur partiell war, die Pathogenese der POD beeinflusst.

Die häufigste labordiagnostische Auffälligkeit im Blut in der vorliegenden Studie war eine Erhöhung des Harnstoffs, die bei 71,4 % der Katzen vorlag. Teilweise wurde die postrenale Erhöhung des Harnstoffs für das Auftreten der POD verantwortlich gemacht (BAUM et al., 1975; SOPHASAN & SORRASUCHART, 1984). Harnstoff ist osmotisch wirksam und es wurde vermutet, dass die vermehrte Harnstoffausscheidung nach Behebung einer Obstruktion zu einer osmotischen Diurese und damit zur POD führt. Ein Zusammenhang zwischen erhöhtem Plasmaharnstoff und der Urinproduktion oder Inzidenz der POD konnte in der vorliegenden Studie nicht nachgewiesen werden, was mit den Ergebnissen der klinischen Studien zur natürlichen Harnwegsobstruktion bei Katzen und Menschen übereinstimmt (FRANCIS et al., 2010; HAMDI et al., 2012). In experimentellen Studien wurde festgestellt, dass die ADH-Resistenz neben der Reduktion von AQP2 auch zur Reduktion von UT im MCD führt (NIELSEN & KNEPPER, 1993; BANKIR & TRINH-TRANGTAN, 2000; LI et al., 2004). UT sind bei hohen Harnstoffkonzentrationen im Plasma und damit auch im Tubulusfiltrat nötig, um das osmotische Gleichgewicht von Harnstoff in der Tubulusflüssigkeit und dem Niereninterstitium aufrechtzuerhalten. Fehlen die UT, so kann Harnstoff nicht ausreichend resorbiert werden und eine osmotische Diurese ist die Folge (FENTON, 2009). In Studien an unilateral Ureter-ligierten Ratten wurde festgestellt, dass UT nur in der

betroffenen Niere vermindert exprimiert werden (LI et al., 2004), AQP2 dagegen in beiden Nieren reduziert sind (FROKIAER et al., 1997). Die beidseitige Verminderung von AQP, sowie die Erkenntnis, dass auch unilateral Ureter-ligierte Ratten, sowie nicht Ureter-ligierte Ratten nach Infusion von Harnstoff, und auch nicht-Ureter-ligierte Ratten, denen der Urin von bilateral Ureter-ligierten Ratten infundiert wurde, eine deutliche Polyurie entwickelten, lässt darauf schließen, dass auch die Akkumulation harnpflichtiger zirkulierender Substanzen eine Rolle bei der Genese der POD spielt (HARRIS & YARGER, 1975; WILSON & HONRATH, 1976). Dennoch war bisher in keiner klinischen Studie eine Korrelation zwischen den Harnstoffkonzentrationen im Plasma und der Urinproduktion nachzuweisen (FRANCIS et al., 2010; HAMDI et al., 2012). Möglicherweise ist im Fall der POD nicht so sehr die Harnstoffkonzentration selbst, sondern eher das Verhältnis von Plasma-Harnstoff zur Anzahl der funktionalen UT relevant, denn die UT verhindern vornehmlich eine Urea-induzierte osmotische Diurese (FENTON et al., 2004). Hohe Konzentrationen von Harnstoff bei normaler UT-Aktivität führen dagegen nicht zu Polyurie, ebenso wenig wie eine niedrige UT-Aktivität bei Ratten mit fehlenden UT und niedriger Harnstoffkonzentration (FENTON, 2008, 2009). Liegen nun zeitgleich erhöhte Plasmakonzentrationen von Harnstoff vor, wie sie bei Harnwegsobstruktionen häufig festgestellt werden (FINCO & CORNELIUS, 1977; DROBATZ & HUGHES, 1997a; SEGEV et al., 2011; FREITAS et al., 2012) und eine durch die Obstruktion bedingte reduzierte Anzahl von UT (LI et al., 2004), könnte dies eine osmotische Diurese bewirken. Die Konzentration der UT in den Nieren wurde in den klinischen Studien bei Katzen und Menschen nicht ermittelt; es ist also nicht bekannt, ob und unter welchen Bedingungen bei diesen Spezies ebenfalls eine vergleichbare Reduktion der UT eintritt.

Unter den Elektrolyten finden besonders Kalium, Natrium und Kalzium Beachtung im Hinblick auf ihre mögliche Beteiligung an der Pathogenese der POD. Eine Hyperkaliämie wurde in der vorliegenden Studie bei 20,4 % der Patienten diagnostiziert. Keine der Elektrolytverschiebungen war assoziiert mit dem Auftreten oder Schweregrad der POD oder POD_{FR} . Dies ist eine Beobachtung, die sich mit den Ergebnissen der anderen klinischen Studie bei Katzen deckt (FRANCIS et al., 2010). Ob im Verlauf der postobstruktiven Phase Elektrolytverschiebungen auftraten, und ob diese mit dem Anhalten oder dem

Schweregrad der Polyurie assoziiert waren, wurde weder in der vorliegenden, noch in anderen klinischen Studien untersucht. Da es bei Katzen aber im Verlauf der Therapie häufig zu einer Hypokaliämie kommt (BURROWS & BOVEE, 1978), und Hypokaliämie eine reduzierte Expression von AQP2 bedingen kann (MARPLES et al., 1996), wäre ein Zusammenhang zwischen protrahierter Polyurie und Hypokaliämie zumindest denkbar. Die initial innerhalb der ersten acht Stunden eintretende POD scheint durch Veränderungen in der Kaliumkonzentration aber nicht beeinflusst zu sein.

Bei experimenteller Harnwegsobstruktion wurde eine verminderte Expression von Natriumkanälen beschrieben (LI et al., 2003), und eine Natriurese wird häufig als Begleiterscheinung der Diurese festgestellt (JOHNSTON et al., 1967; GOETZ et al., 1970; HARRIS & YARGER, 1975; PETERSON et al., 1975; JONES et al., 1987). Katzen mit Harnwegsobstruktion haben häufig eine Hyponatriämie (DROBATZ & HUGHES, 1997b; FRANCIS et al., 2010; SEGEV et al., 2011; FREITAS et al., 2012). In der vorliegenden Studie wurde eine erniedrigte Serumnatriumkonzentration bei fünf Patienten festgestellt. Eine Assoziation zwischen der Serumnatriumkonzentration und der POD konnte weder in der vorliegenden noch in der anderen klinischen Studie bei Katzen festgestellt werden (FRANCIS et al., 2010). Hamdi et al. (2012) stellten in ihrer humanmedizinischen Studie fest, dass erhöhte Natriumkonzentrationen mit einem Ausbleiben der POD und damit einer schlechteren Prognose für die Nierenfunktion assoziiert waren. Die Natriurese ist also wahrscheinlich eher die Folge der Diurese, und die POD ist nicht durch eine Erhöhung der Serumnatriumkonzentration bedingt. Einschränkend ist jedoch zu sagen, dass die Natriumkonzentration im Urin weder in der vorliegenden Studie noch in anderen klinischen Studien gemessen wurde (DROBATZ & HUGHES, 1997a; FRANCIS et al., 2010; SEGEV et al., 2011; HAMDI et al., 2012).

Sowohl Hypokaliämie als auch Hyperkalzämie können Polyurie auslösen. Es wurde festgestellt, dass beide Elektrolytverschiebungen zu einer Verminderung der AQP2-Expression führen (MARPLES et al., 1996; EARM et al., 1998; WANG et al., 2002). Allerdings sind bei obstruktiven Uropathien initial weder Hypokaliämie, noch Hyperkalzämie sehr häufige laboratorische Veränderungen. Wesentlich häufiger treten Hyperkaliämie und Hypokalzämie auf (DROBATZ & HUGHES, 1997a; KYLES et al., 2005; SEGEV et al., 2011; FREITAS et al.,

2012). Es wurde nicht untersucht, ob die bei Katzen manchmal im Therapieverlauf auftretende Hypokaliämie (BURROWS & BOVEE, 1978) die POD beeinflusst, oder ob im Gegenzug die Hypokaliämie durch die Polyurie bedingt ist. In klinischen Studien konnte keine Korrelation zwischen diesen Elektrolytverschiebungen und dem Auftreten von POD ermittelt werden (FRANCIS et al., 2010; HAMDI et al., 2012), und auch in der vorliegenden Studie gab es keine Assoziationen mit der Inzidenz oder dem Schweregrad der POD.

Glukose ist bei hohen Plasmakonzentrationen ein potentes osmotisches Diuretikum. Eine (Stress-)Hyperglykämie wird häufig bei Patienten mit Harnwegsobstruktion festgestellt (DROBATZ & HUGHES, 1997a; FRANCIS et al., 2010; SEGEV et al., 2011), und auch in der vorliegenden Studie hatten 70,1 % der Patienten eine erhöhte Blutglukosekonzentration. Eine Glukosurie trat dagegen nur bei 20,0 % der Katzen auf. Eine Korrelation zwischen Hyperglykämie und POD konnte nicht festgestellt werden, und auch in den anderen klinischen Studien zu POD wurde keine solche Assoziation ermittelt (FRANCIS et al., 2010). In der vorliegenden Studie wurde eine transiente, vermutlich stressbedingte Glukosurie bei 20,0 % der Patienten festgestellt. Dennoch konnte keine Assoziation zwischen Glukosurie und POD, POD_{FR} oder der Urinmenge nachgewiesen werden.

Insgesamt konnten keine Assoziationen zwischen Veränderungen im Urin und der Urinproduktion oder POD und POD_{FR} festgestellt werden. Es existieren bisher keine Studien, in denen die biochemischen Veränderungen im Urin während und nach einer Harnwegsobstruktion untersucht wurden. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie können daher nicht verglichen werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass es nach aktuellem Kenntnisstand nicht möglich ist, anhand laboratorischer Veränderungen eine prognostische Aussage darüber zu treffen, ob ein Patient eine POD entwickeln wird oder wie ausgeprägt sie sein wird. In anderen klinischen Studien wurden zwar Korrelationen zwischen klinischen Parametern und dem Auftreten von POD festgestellt, aber die Ergebnisse der verschiedenen Studien decken sich nicht und widersprechen sich teilweise sogar (FRANCIS et al., 2010; HAMDI et al., 2012). Bei keinem der diskutierten Parameter ist zudem eine kausale Beteiligung an der ADH-Resistenz gesichert. Korrelationen und Assoziationen zwischen POD und

Laborparametern sollten daher mit Vorsicht interpretiert werden.

Des Weiteren zeigt die vorliegende Studie, dass die Infusionsrate doch einen deutlichen Einfluss auf die Urinproduktion nehmen kann, und damit wahrscheinlich eine Rolle bei der Ausprägung der POD spielt. Orientiert sich der Kliniker also an der produzierten Urinmenge, um daran die Infusionsmenge anzupassen, besteht offenbar die Gefahr, den Flüssigkeitsbedarf des Patienten zu überschätzen. Es dürfte sich als schwierig erweisen, den exakten Zeitpunkt zu ermitteln, zu dem der Patient einen optimalen Hydratations- und Volumenstatus hat. Zu diesem Zeitpunkt müsste idealer Weise die Infusionsmenge reduziert werden, da keine Defizite mehr bestehen. Passiert dies nicht, wird die Gabe an Zuviel von Flüssigkeit zur treibenden Kraft der Harnproduktion. Die Schwierigkeit besteht nun vor allem darin, den Zeitpunkt zu erkennen, an dem der Patient selbstständig in der Lage ist, seinen Flüssigkeitshaushalt zu regulieren. Es ist dabei sicherlich sinnvoll, zunächst abzuwarten, bis sich die Vitalparameter des Patienten wieder stabilisiert haben und sowohl die Nierenwerte, als auch Blut-pH und Elektrolyte wieder im Normalbereich sind. Dann könnte versucht werden, unter engmaschiger Kontrolle der Urinproduktion die Infusionsmenge zu reduzieren. Hat der Patient seine polyurische Phase überwunden, so wäre zu erwarten, dass sich die Urinproduktion wieder normalisiert. Problematisch ist allerdings, dass bei Katzen nicht bekannt ist, wie lange die ADH-Resistenz bestehen bleiben kann. Bei Ratten ist beschrieben, dass die Konzentrationsstörung 12 (ZHANG et al., 2010) bis 30 Tage (LIM et al., 2004) anhalten kann. Es dürfte wohl in den seltensten Fällen möglich sein, eine Katze über eine so lange Zeit hospitalisiert zu lassen. Daher wird die Fragestellung für die meisten Kliniker eher lauten: ab welchem Zeitpunkt kann der Patient ohne Infusion auskommen, so dass er entlassen werden kann? Eine Möglichkeit bestünde darin, den Moment der idealen Hydrierung abzugreifen und dann Vitalparameter, Hämatokrit und Gewicht zu notieren. Allerdings unterliegen natürlich auch diese Werte wiederum Schwankungen, abhängig von Futteraufnahme, Füllungszustand der Harnblase, Außentemperaturen etc., weswegen auch auf diese Weise der Idealzustand wieder nur annähernd definiert werden kann. Eine optimale Vorgehensweise dürfte in der Tat nur schwerlich zu realisieren sein. Dennoch ist es sicher sinnvoll, Klinikpersonal und vor allem auch den Besitzer zu sensibilisieren, so dass es in der post-obstruktiven Phase zumindest nicht unbemerkt zu gravierender

Dehydratation kommt. Es existieren derzeit keine definitiven Empfehlungen zur optimalen Infusionsrate bei postobstruktiven Patienten. Nach den Ergebnissen der bisherigen Studien scheint es tendenziell eher günstiger zu sein, den Patienten großzügig zu infundieren. Es muss aber sichergestellt sein, dass der Patient währenddessen gut überwacht werden kann, sodass Anzeichen einer Überhydrierung schnell erkannt werden. Dies macht ein individuelles Patientenmanagement mit engmaschigen Kontrollen der Vitalparameter unumgänglich.

Trotz der mit ihr verbundenen Gefahren, wie Dehydratation und Minderperfusion, stellt die POD wahrscheinlich eher ein prognostisch günstiges Zeichen für die Nierenfunktion dar, und war zumindest in einer Studie mit einer besseren Langzeitprognose assoziiert (HAMDI et al., 2012). Möglicherweise hat auch die Diurese an sich einen positiven Effekt (NORREGAARD et al., 2007). Auch wenn in Studien gezeigt werden konnte, dass durch COX-2-Inhibitoren die POD gemindert oder vermieden werden konnte (CHENG et al., 2004; NORREGAARD et al., 2005), ist nicht klar, inwiefern dies für den Patienten von Vorteil wäre.

Bei der vorliegenden Studie handelt sich um eine retrospektive Studie, und die Studienpopulation setzte sich aus auf natürlichem Wege erkrankten, sich in Privatbesitz befindenden Katzen zusammen. Die Katzen, die in die Studie inkludiert wurden, wurden nach einem standardisierten Protokoll therapiert, und auch die diagnostischen Maßnahmen wurden gemäß diesem Protokoll durchgeführt. Dennoch standen nicht für alle Katzen zu allen Zeitpunkten alle Daten für die Analyse zur Verfügung, wodurch die Aussagekraft der Analyse etwas einschränkt wird. Retrospektiv kann nicht überprüft werden, ob die Angaben zu subjektiven Parametern wie beispielsweise dem Dehydratationsstatus der Realität entsprachen. Es konnten nicht bei allen Katzen alle potentiell möglichen Erkrankungen ausgeschlossen werden, die einen Einfluss auf die Urinkonzentration haben könnten. Da es sich bei den in die Studie eingeschlossenen Katzen jedoch zumeist um junge bis mittelalte Tiere handelte, sind unerkannte Grunderkrankungen nicht sehr wahrscheinlich. Insgesamt wurde, bedingt durch die strengen Einschlusskriterien, nur ein relativ kleiner Anteil der aufgrund von Harnröhrenobstruktion behandelten Katzen in die Studie aufgenommen. Die Katzen, die letzten Endes in die Analyse eingeschlossen wurden, wurden aber zufällig ausgewählt und unterlagen keiner weiteren

Selektion. Die Studienpopulation kann daher als repräsentativ angesehen werden.

Die Niere sowie der Vorgang der Urinkonzentration sind aufgrund der zahlreichen Prozesse, die bereits am physiologischen Geschehen beteiligt sind, ein schwierig zu evaluierendes System. Viele Studien, die einzelne Faktoren untersuchen, werden an isolierten Sammelrohren durchgeführt, was die tatsächliche *in vivo* Situation nur ungenügend widerspiegeln kann. Im Gegenzug dazu ist es eine große Herausforderung, den Einfluss einzelner Faktoren auf die Urinproduktion an lebenden Tieren nachzuvollziehen, vor allem im Rahmen einer klinischen Studie.

Die vorliegende Studie bestätigt, dass die POD eine häufige Komplikation in der Therapie feliner Harnwegsobstruktionen ist. Sie zeigt außerdem, dass die verabreichte Infusionsmenge einen Einfluss auf die Urinmenge haben und damit die Inzidenz der Polyurie erhöhen kann. Während das Vorhandensein einer metabolischen Azidose mit der Urinproduktion innerhalb der ersten vier Stunden assoziiert war, gab es keinerlei Korrelationen zwischen labortechnischen Parametern in Blut oder Urin und Inzidenz oder Schweregrad der POD. Infusionstherapie sowie die pathophysiologischen Veränderungen, die zu einer ADH-Resistenz und vorübergehend verminderter Expression von AQP im MCD führen, scheinen daher eine größere Rolle für Inzidenz und Ausprägung der POD zu spielen als zirkulierende diuretische Faktoren, die unter Klinikbedingungen erfassbar sind. Zudem scheint, zumindest in der vorliegenden Studie, das Anpassen der Infusionsmenge an die Verluste durch Polyurie den Flüssigkeitsbedarf der Katzen zu übersteigen.

V. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Studie wurden die Häufigkeit der postobstruktiven Diurese bei Katzen mit obstruktiver FLUTD, sowie deren mögliche Assoziation mit labordiagnostischen Parametern in Blut und Urin analysiert. Außerdem wurde untersucht, ob die bislang verwendete Definition für POD als Urinproduktion von mehr als 2 ml/kg/h auch für Patienten zutrifft, die Infusionstherapie erhalten. Nach der herkömmlichen Definition entwickelten in der vorliegenden Studie 87,7 % der Patienten innerhalb der ersten 48 Stunden POD. Wenn die Infusionstherapie in die Auswertung mit einbezogen wurde (als POD_{FR}), waren es dagegen nur 36,8 %. Die Menge des produzierten Urins korrelierte zu jedem Zeitpunkt stark mit der zuvor verabreichten Infusionsmenge, was zeigt, dass die Infusion einen wesentlichen Einfluss auf die Urinproduktion nehmen kann. Der Schweregrad der metabolischen Azidose bei Vorstellung korrelierte mit der Urinproduktion nach vier Stunden, aber nicht mit der Inzidenz von POD oder POD_{FR}. Für alle anderen untersuchten Parameter in Blut und Urin konnte keine Assoziation mit der Urinmenge oder der Inzidenz von POD oder POD_{FR} festgestellt werden. Bei keinem der diskutierten labordiagnostischen Parameter konnte bisher eine kausale Beteiligung an der Pathophysiologie der POD gesichert nachgewiesen werden. Die Ergebnisse der vorliegenden Studien zeigen, dass es derzeit nicht möglich ist, bei natürlich aufgetretenen Harnwegsobstruktionen anhand der initialen Laborwerte zu bestimmen, ob ein Patient eine POD entwickeln wird. Sie zeigen auch, dass ein Anpassen der Infusionsmenge an die Flüssigkeitsverluste über den Urin zu einer gesteigerten Urinmenge führt. Die Infusionstherapie ist daher offenbar zumindest zum Teil kausal an Auftreten und Ausprägung der Polyurie in der postobstruktiven Phase beteiligt. Es existieren zudem starke Hinweise darauf, dass der POD ein multifaktorielles Geschehen zugrunde liegt, das letzten Endes zu einer Resistenz gegenüber ADH, einer reduzierten Expression von AQP2 im Sammelrohr und somit zu einem transienten renalen Diabetes insipidus führt. Obwohl die POD an sich möglicherweise sogar ein positives Zeichen für die Erholung der Niere von der postrenalen Schädigung darstellt, ist das engmaschige Monitoring der Vitalparameter und der Urinproduktion dennoch unabdingbar, um sowohl Dehydratation, als auch Überinfusion zu vermeiden. Das Anpassen der Infusionsmenge an die

Urinproduktion scheint die Gefahr für übermäßige Flüssigkeitszufuhr zu bergen und zur POD beizutragen.

VI. SUMMARY

The aim of the present study was to investigate the incidence of post-obstructive diuresis in cats with obstructive FLUTD, as well as its possible association with changes in laboratory parameters in blood and urine on admission. It was also examined whether the previously established definition of POD as urine output greater than 2 ml/kg/h can be adequately used in cats receiving intravenous fluid therapy. According to the traditional definition of POD, 87.7% of cats developed POD within the first 48 hours with the highest incidence occurring after 44 hours. If fluid therapy was taken into regard (as POD_{FR}), only 36.8% of cats had polyuria. Urine output at every time point was strongly correlated with the previously administered fluid rate, leading to the conclusion that fluid therapy at least partially influences urine output. The severity of metabolic acidosis on admission was correlated with urine output within the first four hours, but was not associated with overall presence of either POD or POD_{FR} . No correlations with POD or POD_{FR} could be found for any other parameter in blood or urine, which is in accordance with the fact that none of the laboratory parameters has been proven to be part of the pathophysiology of POD. The results of the present study show that in a clinical setting, POD in natural cases of urethral obstruction cannot be predicted based on changes in laboratory parameters on admission. Furthermore, adapting fluid rate to urine output apparently influences and possibly increases urine output. Thus, fluid therapy seems to be involved at least to a certain amount in increasing incidence and severity of POD. It is also widely assumed, that POD results of a temporary resistance against AVP, leading to the diminished expression of AQP2 in the medullary collecting duct and thus a transient nephrogenic diabetes insipidus. Even though POD in itself has been proposed to be a benign sign of renal recovery from post-renal injury, close monitoring of vital parameters and urine output is critical to avoid dehydration as well as overhydration. Adapting the administered fluid rate to the urine output apparently bears the risk of overhydrating the patient and thus be the thriving force behind POD.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

Agre P, Preston GM, Smith BL, Jung JS, Raina S, Moon C, Guggino WB, Nielsen S. Aquaporin CHIP: the archetypal molecular water channel. *Am J Physiol* 1993; 265: 463-76.

Albright F, Burnett CH, et al. Osteomalacia and late rickets; the various etiologies met in the United States with emphasis on that resulting from a specific form of renal acidosis, the therapeutic indications for each etiological sub-group, and the relationship between osteomalacia and Milkman's syndrome. *Medicine* 1946; 25: 399-479.

Allen HM, Jackson RL, Winchester MD, Deck LV, Allon M. Indomethacin in the treatment of lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1123-6.

Alleva K, Niemietz CM, Sutka M, Maurel C, Parisi M, Tyerman SD, Amodeo G. Plasma membrane of Beta vulgaris storage root shows high water channel activity regulated by cytoplasmic pH and a dual range of calcium concentrations. *J Exp Bot* 2006; 57: 609-21.

Amlal H, Sheriff S, Soleimani M. Upregulation of collecting duct aquaporin-2 by metabolic acidosis: role of vasopressin. *Am J Physiol Cell Physiol* 2004; 286: 1019-30.

Aumann M, Worth LT, Drobatz KJ. Uroperitoneum in cats: 26 cases (1986-1995). *J Am Anim Hosp Assoc* 1998; 34: 315-24.

Bailiff NL, Westropp JL, Nelson RW, Sykes JE, Owens SD, Kass PH. Evaluation of urine specific gravity and urine sediment as risk factors for urinary tract infections in cats. *Vet Clin Pathol* 2008; 37: 317-22.

Bankir LT, Trinh-Trang-Tan MM. Renal urea transporters. Direct and indirect

regulation by vasopressin. *Exp Physiol* 2000; 85: 243-52.

Barsanti JA, Finco DR. Management of post-renal uremia. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1984; 14: 609-16.

Barsanti JA, Shotts EB, Crowell WA, Finco DR, Brown J. Effect of therapy on susceptibility to urinary tract infection in male cats with indwelling urethral catheters. *J Vet Intern Med* 1992; 6: 64-70.

Baum N, Anhalt M, Carlton CE, Jr., Scott R, Jr. Post-obstructive diuresis. *J Urol* 1975; 114: 53-6.

Bellati J, Alleva K, Soto G, Vitali V, Jozefkowicz C, Amodeo G. Intracellular pH sensing is altered by plasma membrane PIP aquaporin co-expression. *Plant Mol Biol* 2010; 74: 105-18.

Benigni L, Lamb CR, Corzo-Menendez N, Holloway A, Eastwood JM. Lymphoma affecting the urinary bladder in three dogs and a cat. *Vet Radiol Ultrasound* 2006; 47: 592-6.

Bercovitch DD, Kasen L, Blann L, Levitt MF. The postobstructive kidney. Observations on nephron function after the relief of 24 hr of ureteral ligation in the dog. *J Clin Invest* 1971; 50: 1154-65.

Berliner RW, Levinsky NG, Davidson DG, Eden M. Dilution and concentration of the urine and the action of antidiuretic hormone. *Am J Med* 1958; 24: 730-44.

Berliner RW, Bennett CM. Concentration of urine in the mammalian kidney. *Am J Med* 1967; 42: 777-89.

Birder L, Andersson KE. Urothelial signaling. *Physiol Rev* 2013; 93: 653-80.

Birder LA, Wolf-Johnston AS, Chib MK, Buffington CA, Roppolo JR, Hanna-

Mitchell AT. Beyond neurons: Involvement of urothelial and glial cells in bladder function. *Neurourol Urodyn* 2010; 29: 88-96.

Birder LA, Hanna-Mitchell AT, Mayer E, Buffington CA. Cystitis, co-morbid disorders and associated epithelial dysfunction. *Neurourol Urodyn* 2011; 30: 668-72.

Brown D, Weyer P, Orci L. Vasopressin stimulates endocytosis in kidney collecting duct principal cells. *Eur J Cell Biol* 1988; 46: 336-41.

Buffington CA. Lower urinary tract disease in cats - new problems, new paradigms. *J Nutr* 1994; 124: 2643-51.

Buffington CA, Westropp JL, Chew DJ, Bolus RR. Clinical evaluation of multimodal environmental modification (MEMO) in the management of cats with idiopathic cystitis. *J Feline Med Surg* 2006a; 8: 261-8.

Buffington CA, Westropp JL, Chew DJ, Bolus RR. Risk factors associated with clinical signs of lower urinary tract disease in indoor-housed cats. *J Am Vet Med Assoc* 2006b; 228: 722-5.

Buffington CA. Idiopathic cystitis in domestic cats - beyond the lower urinary tract. *J Vet Intern Med* 2011; 25: 784-96.

Burrows CF, Bovee KC. Characterization and treatment of acid-base and renal defects due to urethral obstruction in cats. *J Am Vet Med Assoc* 1978; 172: 801-5.

Cameron ME, Casey RA, Bradshaw JW, Waran NK, Gunn-Moore DA. A study of environmental and behavioural factors that may be associated with feline idiopathic cystitis. *J Small Anim Pract* 2004; 45: 144-7.

Cannon AB, Westropp JL, Ruby AL, Kass PH. Evaluation of trends in urolith composition in cats: 5,230 cases (1985-2004). *J Am Vet Med Assoc* 2007; 231:

570-6.

Capasso G, Rosati C, Giordano DR, De Santo NG. Atrial natriuretic peptide has no direct effect on proximal tubule sodium and water reabsorption. *Pflugers Arch* 1989; 415: 336-41.

Capelouto CC, Saltzman B. The pathophysiology of ureteral obstruction. *J Endourol* 1993; 7: 93-103.

Center SA, Elston TH, Rowland PH, Rosen DK, Reitz BL, Brunt JE, Rodan I, House J, Bank S, Lynch LR, Dring LA, Levy JK. Fulminant hepatic failure associated with oral administration of diazepam in 11 cats. *J Am Vet Med Assoc* 1996; 209: 618-25.

Cheng X, Zhang H, Lee HL, Park JM. Cyclooxygenase-2 inhibitor preserves medullary aquaporin-2 expression and prevents polyuria after ureteral obstruction. *J Urol* 2004; 172: 2387-90.

Chinkers M, Garbers DL, Chang MS, Lowe DG, Chin HM, Goeddel DV, Schulz S. A membrane form of guanylate cyclase is an atrial natriuretic peptide receptor. *Nature* 1989; 338: 78-83.

Chou SY, Cai H, Pai D, Mansour M, Huynh P. Regional expression of cyclooxygenase isoforms in the rat kidney in complete unilateral ureteral obstruction. *J Urol* 2003; 170: 1403-8.

Christensen S, Kusano E, Yusufi AN, Murayama N, Dousa TP. Pathogenesis of nephrogenic diabetes insipidus due to chronic administration of lithium in rats. *J Clin Invest* 1985; 75: 1869-79.

Cohen L, Shipov A, Ranen E, Bruchim Y, Segev G. Bilateral ureteral obstruction in a cat due to a ureteral transitional cell carcinoma. *Can Vet J* 2012; 53: 535-8.

Corgozinho KB, de Souza HJ, Pereira AN, Belchior C, da Silva MA, Martins MC, Damico CB. Catheter-induced urethral trauma in cats with urethral obstruction. *J Feline Med Surg* 2007; 9: 481-6.

Cunha MG, Freitas GC, Carregaro AB, Gomes K, Cunha JP, Beckmann DV, Pippi NL. Renal and cardiorespiratory effects of treatment with lactated Ringer's solution or physiologic saline (0.9% NaCl) solution in cats with experimentally induced urethral obstruction. *Am J Vet Res* 2010; 71: 840-6.

Danuser H, Thor KB. Inhibition of central sympathetic and somatic outflow to the lower urinary tract of the cat by the alpha 1 adrenergic receptor antagonist prazosin. *J Urol* 1995; 153: 1308-12.

Deen PM, Verdijk MA, Knoers NV, Wieringa B, Monnens LA, van Os CH, van Oost BA. Requirement of human renal water channel aquaporin-2 for vasopressin-dependent concentration of urine. *Science* 1994; 264: 92-5.

Deen PM, Rijss JP, Mulders SM, Errington RJ, van Baal J, van Os CH. Aquaporin-2 transfection of Madin-Darby canine kidney cells reconstitutes vasopressin-regulated transcellular osmotic water transport. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1493-501.

Defauw PA, Van de Maele I, Duchateau L, Polis IE, Saunders JH, Daminet S. Risk factors and clinical presentation of cats with feline idiopathic cystitis. *J Feline Med Surg* 2011; 13: 967-75.

Della Penna SL, Cao G, Fellet A, Balaszczuk AM, Zotta E, Cerrudo C, Pandolfo M, Toblli JE, Fernandez BE, Roson MI. Salt-induced downregulation of renal aquaporins is prevented by losartan. *Regul Pept* 2012; 177: 85-91.

Denker BM, Smith BL, Kuhajda FP, Agre P. Identification, purification, and partial characterization of a novel Mr 28,000 integral membrane protein from erythrocytes and renal tubules. *J Biol Chem* 1988; 263: 15634-42.

DiGiovanni SR, Nielsen S, Christensen EI, Knepper MA. Regulation of collecting duct water channel expression by vasopressin in Brattleboro rat. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91: 8984-8.

Dillingham MA, Anderson RJ. Inhibition of vasopressin action by atrial natriuretic factor. *Science* 1986; 231: 1572-3.

Dorsch R, Remer C, Sauter-Louis C, Hartmann K. Feline lower urinary tract disease in a German cat population. A retrospective analysis of demographic data, causes and clinical signs. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere* 2014; 42: 231-9.

Dorsch R, von Vopelius-Feldt C, Wolf G, Straubinger RK, Hartmann K. Feline urinary tract pathogens: prevalence of bacterial species and antimicrobial resistance over a 10-year period. *Vet Rec* 2015; 176: 201.

Drobatz KJ, Hughes D. Concentration of ionized calcium in plasma from cats with urethral obstruction. *J Am Vet Med Assoc* 1997a; 211: 1392-5.

drobatz KJ, Hughes D. Concentration of ionized calcium in plasma from cats with urethral obstruction. *J Am Vet Med Assoc*: 1997b: 1392-5.

DuBose TD, Jr., Good DW. Chronic hyperkalemia impairs ammonium transport and accumulation in the inner medulla of the rat. *J Clin Invest* 1992; 90: 1443-9.

Earm JH, Christensen BM, Frokiaer J, Marples D, Han JS, Knepper MA, Nielsen S. Decreased aquaporin-2 expression and apical plasma membrane delivery in kidney collecting ducts of polyuric hypercalcemic rats. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 2181-93.

Edwards RM. Basolateral, but not apical, ATP inhibits vasopressin action in rat inner medullary collecting duct. *Eur J Pharmacol* 2002; 438: 179-81.

Eggertsdottir AV, Lund HS, Krontveit R, Sorum H. Bacteriuria in cats with feline lower urinary tract disease: a clinical study of 134 cases in Norway. *J Feline Med Surg* 2007; 9: 458-65.

Eisenberg BW, Waldrop JE, Allen SE, Brisson JO, Aloisio KM, Horton NJ. Evaluation of risk factors associated with recurrent obstruction in cats treated medically for urethral obstruction. *J Am Vet Med Assoc* 2013; 243: 1140-6.

Elkjaer ML, Kwon TH, Wang W, Nielsen J, Knepper MA, Frokiaer J, Nielsen S. Altered expression of renal NHE3, TSC, BSC-1, and ENaC subunits in potassium-depleted rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 283: 1376-88.

Fenton RA, Chou CL, Stewart GS, Smith CP, Knepper MA. Urinary concentrating defect in mice with selective deletion of phloretin-sensitive urea transporters in the renal collecting duct. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 7469-74.

Fenton RA, Knepper MA. Mouse models and the urinary concentrating mechanism in the new millennium. *Physiol Rev* 2007; 87: 1083-112.

Fenton RA. Urea transporters and renal function: lessons from knockout mice. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17: 513-8.

Fenton RA. Essential role of vasopressin-regulated urea transport processes in the mammalian kidney. *Pflugers Arch* 2009; 458: 169-77.

Finco DR, Cornelius LM. Characterization and treatment of water, electrolyte, and acid-base imbalances of induced urethral obstruction in the cat. *Am J Vet Res* 1977; 38: 823-30.

Finco DR, Barsanti JA, Crowell WA. Characterization of magnesium-induced urinary disease in the cat and comparison with feline urologic syndrome. *Am J Vet Res* 1985; 46: 391-400.

Fischer J, Lane I, Stokes J. Acute postrenal azotemia: etiology, clinicopathology, and pathophysiology. *Compend Contin Educ Vet* 2009; 31: 520-33.

Fradet Y, Lebel M, Grose JH, Talbot J, Charrois R. Renal prostaglandins in postobstructive diuresis. Comparative study of unilateral and bilateral obstruction in conscious dogs. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1988; 31: 123-9.

Francis BJ, Wells RJ, Rao S, Hackett TB. Retrospective study to characterize post-obstructive diuresis in cats with urethral obstruction. *J Feline Med Surg* 2010; 12: 606-8.

Freitas GC, da Cunha MG, Gomes K, da Cunha JP, Togni M, Pippi NL, Carregaro AB. Acid-base and biochemical stabilization and quality of recovery in male cats with urethral obstruction and anesthetized with propofol or a combination of ketamine and diazepam. *Can J Vet Res* 2012; 76: 201-8.

Frokiaer J, Marples D, Knepper MA, Nielsen S. Bilateral ureteral obstruction downregulates expression of vasopressin-sensitive AQP-2 water channel in rat kidney. *Am J Physiol* 1996; 270: 657-68.

Frokiaer J, Christensen BM, Marples D, Djurhuus JC, Jensen UB, Knepper MA, Nielsen S. Downregulation of aquaporin-2 parallels changes in renal water excretion in unilateral ureteral obstruction. *Am J Physiol* 1997; 273: 213-23.

Frokiaer J, Marples D, Valtin H, Morris JF, Knepper MA, Nielsen S. Low aquaporin-2 levels in polyuric DI +/- severe mice with constitutively high cAMP-phosphodiesterase activity. *Am J Physiol* 1999; 276: 179-90.

Frolich JC, Wilson TW, Sweetman BJ, Smigel M, Nies AS, Carr K, Watson JT, Oates JA. Urinary prostaglandins. Identification and origin. *J Clin Invest* 1975; 55: 763-70.

Fry AC, Farrington K. Management of acute renal failure. *Postgrad Med J* 2006;

82: 106-16.

Fushimi K, Uchida S, Hara Y, Hirata Y, Marumo F, Sasaki S. Cloning and expression of apical membrane water channel of rat kidney collecting tubule. *Nature* 1993; 361: 549-52.

Garcia NH, Pomposiello SI, Garvin JL. Nitric oxide inhibits ADH-stimulated osmotic water permeability in cortical collecting ducts. *Am J Physiol* 1996; 270: 206-10.

Gaskell RM, Gaskell CJ, Page W, Dennis P, Voyle CA. Studies on a possible viral aetiology for the feline urological syndrome. *Vet Rec* 1979; 105: 243-7.

Gerbeau P, Amodeo G, Henzler T, Santoni V, Ripoché P, Maurel C. The water permeability of Arabidopsis plasma membrane is regulated by divalent cations and pH. *Plant J* 2002; 30: 71-81.

Gerber B, Boretti FS, Kley S, Laluha P, Müller C, Sieber N, Unterer S, Wenger M, Flückiger M, Glaus T, Reusch CE. Evaluation of clinical signs and causes of lower urinary tract disease in European cats. *J Small Anim Pract* 2005; 46: 571-7.

Gerber B, Eichenberger S, Reusch CE. Guarded long-term prognosis in male cats with urethral obstruction. *J Feline Med Surg* 2008; 10: 16-23.

Gillin AG, Sands JM. Characteristics of osmolarity-stimulated urea transport in rat IMCD. *Am J Physiol* 1992; 262: F1061-7.

Gillin AG, Star RA, Sands JM. Osmolarity-stimulated urea transport in rat terminal IMCD: role of intracellular calcium. *Am J Physiol* 1993; 265: 272-7.

Goetz KL, Hermreck AS, Slick GL, Starke HS. Atrial receptors and renal function in conscious dogs. *Am J Physiol* 1970; 219: 1417-23.

Griffin DW, Gregory CR. Prevalence of bacterial urinary tract infection after perineal urethrostomy in cats. *J Am Vet Med Assoc* 1992; 200: 681-4.

Guenther JF, Chanmanivone N, Galetovic MP, Wallace IS, Cobb JA, Roberts DM. Phosphorylation of soybean nodulin 26 on serine 262 enhances water permeability and is regulated developmentally and by osmotic signals. *Plant Cell* 2003; 15: 981-91.

Gulmi FA, Mooppan UM, Chou S, Kim H. Atrial natriuretic peptide in patients with obstructive uropathy. *J Urol* 1989; 142: 268-72.

Gulmi FA, Matthews GJ, Marion D, von Lutterotti N, Vaughan ED. Volume expansion enhances the recovery of renal function and prolongs the diuresis and natriuresis after release of bilateral ureteral obstruction: a possible role for atrial natriuretic peptide. *J Urol* 1995; 153: 1276-83.

Gunn-Moore D. FLUTD and transitional cell carcinoma of the bladder. *Vet Rec* 2003; 152: 544.

Gunning M, Ballermann BJ, Silva P, Brenner BM, Zeidel ML. Brain natriuretic peptide: interaction with renal ANP system. *Am J Physiol* 1990; 258: F467-72.

Hall J, Hall K, Powell LL, Lulich J. Outcome of male cats managed for urethral obstruction with decompressive cystocentesis and urinary catheterization: 47 cats (2009-2012). *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 2015; 25: 256-62.

Hamdi A, Hajage D, Van Glabeke E, Belenfant X, Vincent F, Gonzalez F, Ciroidi M, Obadia E, Chelha R, Pallot JL, Das V. Severe post-renal acute kidney injury, post-obstructive diuresis and renal recovery. *BJU Int* 2012; 110: 1027-34.

Hao CM, Yull F, Blackwell T, Komhoff M, Davis LS, Breyer MD. Dehydration activates an NF-kappaB-driven, COX2-dependent survival mechanism in renal medullary interstitial cells. *J Clin Invest* 2000; 106: 973-82.

Hao CM, Breyer MD. Physiological regulation of prostaglandins in the kidney. *Annu Rev Physiol* 2008; 70: 357-77.

Harris PJ, Thomas D, Morgan TO. Atrial natriuretic peptide inhibits angiotensin-stimulated proximal tubular sodium and water reabsorption. *Nature* 1987; 326: 697-8.

Harris RH, Yarger WE. The pathogenesis of post-obstructive diuresis. The role of circulating natriuretic and diuretic factors, including urea. *J Clin Invest* 1975; 56: 880-7.

Harris RH, Gill JM. Changes in glomerular filtration rate during complete ureteral obstruction in rats. *Kidney Int* 1981; 19: 603-8.

Hesse A, Orzekowsky H, Frenk M, Neiger R. Epidemiological data of urinary stones in cats between 1981 and 2008. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere* 2012; 40: 95-101.

Hetrick PF, Davidow EB. Initial treatment factors associated with feline urethral obstruction recurrence rate: 192 cases (2004-2010). *J Am Vet Med Assoc* 2013; 243: 512-9.

Hoffman PK, Share L, Crofton JT, Shade RE. The effect of intracerebroventricular indomethacin on osmotically stimulated vasopressin release. *Neuroendocrinology* 1982; 34: 132-9.

Holroyd K, Humm K. Standards of care for feline urethral catheters in the UK. *J Feline Med Surg* 2015;

Hong EG, Suh Y, Chung YS, Kim HM, Shin GT, Chung DY, Park RW. A case of nephrogenic diabetes insipidus caused by obstructive uropathy due to prostate cancer. *Yonsei Med J* 2000; 41: 150-4.

Houston DM, Moore AE, Favrin MG, Hoff B. Feline urethral plugs and bladder uroliths: a review of 5484 submissions 1998-2003. *Can Vet J* 2003; 44: 974-7.

Houston DM, Moore AE. Canine and feline urolithiasis: examination of over 50 000 urolith submissions to the Canadian veterinary urolith centre from 1998 to 2008. *Can Vet J* 2009; 50: 1263-8.

Hozawa S, Holtzman EJ, Ausiello DA. cAMP motifs regulating transcription in the aquaporin 2 gene. *Am J Physiol* 1996; 270: C1695-702.

Hsu CH, Kurtz TW, Rosenzweig J, Weller JM. Intrarenal hemodynamics and renal function in postobstructive uropathy. *Invest Urol* 1978; 15: 348-51.

Hugonnard M, Chalvet-Monfray K, Dernis J, Pouzot-Nevoret C, Barthelemy A, Vialard J, Goy-Thollot I. Occurrence of bacteriuria in 18 catheterised cats with obstructive lower urinary tract disease: a pilot study. *J Feline Med Surg* 2013; 15: 843-8.

Jaenike JR. The renal functional defect of postobstructive nephropathy. The effects of bilateral ureteral obstruction in the rat. *J Clin Invest* 1972; 51: 2999-3006.

Jezernik S, Grill WM, Sinkjaer T. Detection and inhibition of hyperreflexia-like bladder contractions in the cat by sacral nerve root recording and electrical stimulation. *Neurourol Urodyn* 2001; 20: 215-30.

Johansson I, Larsson C, Ek B, Kjellbom P. The major integral proteins of spinach leaf plasma membranes are putative aquaporins and are phosphorylated in response to Ca²⁺ and apoplastic water potential. *Plant Cell* 1996; 8: 1181-91.

Johnston GR, Feeney DA. Localization of feline urethral obstruction. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1984; 14: 555-66.

Johnston HH, Herzog JP, Lauler DP. Effect of prostaglandin E1 on renal hemodynamics, sodium and water excretion. *Am J Physiol* 1967; 213: 939-46.

Jones BF, Nanra RS. Post-obstructive diuresis. *Aust N Z J Med* 1983; 13: 519-21.

Jones BR, Sanson RL, Morris RS. Elucidating the risk factors of feline lower urinary tract disease. *N Z Vet J* 1997; 45: 100-8.

Jones DA, George NJ, O'Reilly PH. Postobstructive renal function. *Semin Urol* 1987; 5: 176-90.

Kato A, Klein JD, Zhang C, Sands JM. Angiotensin II increases vasopressin-stimulated facilitated urea permeability in rat terminal IMCDs. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 279: 835-40.

Kaufmann JE, Iezzi M, Vischer UM. Desmopressin (DDAVP) induces NO production in human endothelial cells via V2 receptor- and cAMP-mediated signaling. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 821-8.

Kim SW, Lee J, Park JW, Hong JH, Kook H, Choi C, Choi KC. Increased expression of atrial natriuretic peptide in the kidney of rats with bilateral ureteral obstruction. *Kidney Int* 2001; 59: 1274-82.

Kim SW, Lee J, Jung K, Ma SK, Oh Y, Kim WY, Choi KC, Kim J. Diminished expression of sodium transporters in the ureteral obstructed kidney in rats. *Nephron Exp Nephrol* 2004; 96: 67-76.

Kirk CA, Ling GV, Franti CE, Scarlett JM. Evaluation of factors associated with development of calcium oxalate urolithiasis in cats. *J Am Vet Med Assoc* 1995; 207: 1429-34.

Kishore BK, Chou CL, Knepper MA. Extracellular nucleotide receptor inhibits AVP-stimulated water permeability in inner medullary collecting duct. *Am J*

Physiol 1995; 269: 863-9.

Klahr S, Morrissey J. Obstructive nephropathy and renal fibrosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 283: 861-75.

Knepper MA, Lankford SP, Terada Y. Renal tubular actions of ANF. *Can J Physiol Pharmacol* 1991; 69: 1537-45.

Knepper MA, Nielsen S, Chou CL, DiGiovanni SR. Mechanism of vasopressin action in the renal collecting duct. *Semin Nephrol* 1994; 14: 302-21.

Kolata RJ. Emergency treatment of urethral obstruction in male cats. *Mod Vet Pract* 1984; 65: 517-21.

Koseki C, Hayashi Y, Torikai S, Furuya M, Ohnuma N, Imai M. Localization of binding sites for alpha-rat atrial natriuretic polypeptide in rat kidney. *Am J Physiol* 1986; 250: 210-6.

Kotnik P, Nielsen J, Kwon TH, Krzysnik C, Frokiaer J, Nielsen S. Altered expression of COX-1, COX-2, and mPGES in rats with nephrogenic and central diabetes insipidus. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 288: 1053-68.

Kruger JM, Osborne CA. The role of viruses in feline lower urinary tract disease. *J Vet Intern Med* 1990; 4: 71-8.

Kruger JM, Osborne CA, Goyal SM, Wickstrom SL, Johnston GR, Fletcher TF, Brown PA. Clinical evaluation of cats with lower urinary tract disease. *J Am Vet Med Assoc* 1991; 199: 211-6.

Kruger JM, Osborne CA, Venta PJ, Sussman MD. Viral infections of the feline urinary tract. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1996; 26: 281-96.

Kruger JM, Osborne CA, Lulich JP. Changing paradigms of feline idiopathic

cystitis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2009; 39: 15-40.

Kudo LH, Cesar KR, Ping WC, Rocha AS. Effect of peritubular hypertonicity on water and urea transport of inner medullary collecting duct. *Am J Physiol* 1992; 262: 338-47.

Kwon TH, Hager H, Nejsum LN, Andersen ML, Frokiaer J, Nielsen S. Physiology and pathophysiology of renal aquaporins. *Semin Nephrol* 2001; 21: 231-8.

Kyles AE, Hardie EM, Wooden BG, Adin CA, Stone EA, Gregory CR, Mathews KG, Cowgill LD, Vaden S, Nyland TG, Ling GV. Clinical, clinicopathologic, radiographic, and ultrasonographic abnormalities in cats with ureteral calculi: 163 cases (1984-2002). *J Am Vet Med Assoc* 2005; 226: 932-6.

Lanzzone JA, Gulmi FA, Chou SY, Mooppan UM, Kim H. Renal hemodynamics in acute unilateral ureteral obstruction: contribution of endothelium-derived relaxing factor. *J Urol* 1995; 153: 2055-9.

Lavelle JP, Meyers SA, Ruiz WG, Buffington CA, Zeidel ML, Apodaca G. Urothelial pathophysiological changes in feline interstitial cystitis: a human model. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 278: 540-53.

Lee HS, Li Z, Kim SO, Ahn K, Kim NN, Park K. Effect of hyperglycemia on expression of aquaporins in the rat vagina. *Urology* 2012; 80: 7-12.

Lees GE, Osborne CA, Stevens JB. Urine: a medium for bacterial growth. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1980; 9: 611-6.

Lees GE, Osborne CA, Stevens JB, Ward GE. Adverse effects of open indwelling urethral catheterization in clinically normal male cats. *Am J Vet Res* 1981; 42: 825-33.

Lees GE. Bacterial urinary tract infections. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1996; 26: 297-304.

Lekcharoensuk C, Lulich JP, Osborne CA, Koehler LA, Ulrich LK, Carpenter KA, Swanson LL. Association between patient-related factors and risk of calcium oxalate and magnesium ammonium phosphate urolithiasis in cats. *J Am Vet Med Assoc* 2000; 217: 520-5.

Lekcharoensuk C, Osborne CA, Lulich JP. Epidemiologic study of risk factors for lower urinary tract diseases in cats. *J Am Vet Med Assoc* 2001a; 218: 1429-35.

Lekcharoensuk C, Osborne CA, Lulich JP, Pusoonthornthum R, Kirk CA, Ulrich LK, Koehler LA, Carpenter KA, Swanson LL. Association between dietary factors and calcium oxalate and magnesium ammonium phosphate urolithiasis in cats. *J Am Vet Med Assoc* 2001b; 219: 1228-37.

Lekcharoensuk C, Osborne CA, Lulich JP. Evaluation of trends in frequency of urethrostomy for treatment of urethral obstruction in cats. *J Am Vet Med Assoc* 2002; 221: 502-5.

Lekcharoensuk C, Osborne CA, Lulich JP, Albasan H, Ulrich LK, Koehler LA, Carpenter KA, Swanson LL, Pederson LA. Trends in the frequency of calcium oxalate uroliths in the upper urinary tract of cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 2005; 41: 39-46.

Levy JK, Cullen JM, Bunch SE, Weston HL, Bristol SM, Elston TH. Adverse reaction to diazepam in cats. *J Am Vet Med Assoc* 1994; 205: 156-7.

Li C, Wang W, Kwon TH, Isikay L, Wen JG, Marples D, Djurhuus JC, Stockwell A, Knepper MA, Nielsen S, Frokiaer J. Downregulation of AQP1, -2, and -3 after ureteral obstruction is associated with a long-term urine-concentrating defect. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 281: 163-71.

Li C, Wang W, Kwon TH, Knepper MA, Nielsen S, Frokiaer J. Altered expression of major renal Na transporters in rats with bilateral ureteral obstruction and release of obstruction. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 285: 889-901.

Li C, Klein JD, Wang W, Knepper MA, Nielsen S, Sands JM, Frokiaer J. Altered expression of urea transporters in response to ureteral obstruction. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 286: 1154-62.

Lim SW, Li C, Sun BK, Han KH, Kim WY, Oh YW, Lee JU, Kador PF, Knepper MA, Sands JM, Kim J, Yang CW. Long-term treatment with cyclosporine decreases aquaporins and urea transporters in the rat kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 287: 139-51.

Ling GV, Franti CE, Ruby AL, Johnson DL. Epizootiologic evaluation and quantitative analysis of urinary calculi from 150 cats. *J Am Vet Med Assoc* 1990; 196: 1459-62.

Litster A, Moss SM, Honnery M, Rees B, Trott DJ. Prevalence of bacterial species in cats with clinical signs of lower urinary tract disease: recognition of *Staphylococcus felis* as a possible feline urinary tract pathogen. *Vet Microbiol* 2007; 121: 182-8.

Litster A, Moss S, Platell J, Trott DJ. Occult bacterial lower urinary tract infections in cats-urinalysis and culture findings. *Vet Microbiol* 2009; 136: 130-4.

Lulich JP, Osborne CA, Lekcharoensuk C, Kirk CA, Bartges JW. Effects of diet on urine composition of cats with calcium oxalate urolithiasis. *J Am Anim Hosp Assoc* 2004; 40: 185-91.

Lulich JP, Kruger JM, Macleay JM, Merrills JM, Paetau-Robinson I, Albasan H, Osborne CA. Efficacy of two commercially available, low-magnesium, urine-acidifying dry foods for the dissolution of struvite uroliths in cats. *J Am Vet Med Assoc* 2013; 243: 1147-53.

Lund HS, Rimstad E, Eggertsdottir AV. Prevalence of viral infections in Norwegian cats with and without feline lower urinary tract disease. *J Feline Med Surg* 2012;

Lund HS, Skogtun G, Sorum H, Eggertsdottir AV. Antimicrobial susceptibility in bacterial isolates from Norwegian cats with lower urinary tract disease. *J Feline Med Surg* 2015; 17: 507-15.

Manenti A, Botticelli A, Buttazzi A, Gibertini G. Acute pulmonary edema after over-infusion of crystalloids versus plasma: histological observations in the rat. *Pathologica* 1992; 84: 331-4.

Markwell PJ, Buffington CT, Smith BH. The effect of diet on lower urinary tract diseases in cats. *J Nutr* 1998; 128: 2753-7.

Marples D, Frokiaer J, Dorup J, Knepper MA, Nielsen S. Hypokalemia-induced downregulation of aquaporin-2 water channel expression in rat kidney medulla and cortex. *J Clin Invest* 1996; 97: 1960-8.

Martinez-Ruzafa I, Kruger JM, Miller R, Swenson CL, Bolin CA, Kaneene JB. Clinical features and risk factors for development of urinary tract infections in cats. *J Feline Med Surg* 2012; 14: 729-40.

Matsumura Y, Uchida S, Rai T, Sasaki S, Marumo F. Transcriptional regulation of aquaporin-2 water channel gene by cAMP. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 861-7.

Mayer-Roenne B, Goldstein RE, Erb HN. Urinary tract infections in cats with hyperthyroidism, diabetes mellitus and chronic kidney disease. *J Feline Med Surg* 2007; 9: 124-32.

Moeckel GW, Zhang L, Fogo AB, Hao CM, Pozzi A, Breyer MD. COX2 activity promotes organic osmolyte accumulation and adaptation of renal medullary interstitial cells to hypertonic stress. *J Biol Chem* 2003; 278: 19352-7.

Morgan T, Berliner RW. Permeability of the loop of Henle, vasa recta, and collecting duct to water, urea, and sodium. *Am J Physiol* 1968; 215: 108-15.

Morrissey JJ, Ishidoya S, McCracken R, Klahr S. Nitric oxide generation ameliorates the tubulointerstitial fibrosis of obstructive nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2202-12.

Mouri T, Inoue T, Nonoguchi H, Nakayama Y, Miyazaki H, Matsuzaki T, Saito H, Nakanishi T, Kohda Y, Tomita K. Acute and chronic metabolic acidosis interferes with aquaporin-2 translocation in the rat kidney collecting ducts. *Hypertens Res* 2009; 32: 358-63.

Nadler SP, Hebert SC, Brenner BM. PGE₂, forskolin, and cholera toxin interactions in rabbit cortical collecting tubule. *Am J Physiol* 1986; 250: F127-35.

Nadler SP, Zimpelmann JA, Hebert RL. PGE₂ inhibits water permeability at a post-cAMP site in rat terminal inner medullary collecting duct. *Am J Physiol* 1992; 262: F229-35.

Nedvetsky PI, Tamma G, Beulshausen S, Valenti G, Rosenthal W, Klusmann E. Regulation of aquaporin-2 trafficking. *Handb Exp Pharmacol* 2009: 133-57.

Nemeth-Cahalan KL, Kalman K, Hall JE. Molecular basis of pH and Ca²⁺ regulation of aquaporin water permeability. *J Gen Physiol* 2004; 123: 573-80.

Nielsen S, Smith BL, Christensen EI, Knepper MA, Agre P. CHIP28 water channels are localized in constitutively water-permeable segments of the nephron. *J Cell Biol* 1993; 120: 371-83.

Nielsen S, Knepper MA. Vasopressin activates collecting duct urea transporters and water channels by distinct physical processes. *Am J Physiol* 1993; 265: F204-13.

Nielsen S, Kwon TH, Christensen BM, Promeneur D, Frokiaer J, Marples D. Physiology and pathophysiology of renal aquaporins. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 647-63.

Nielsen S, Kwon TH, Frokiaer J, Agre P. Regulation and dysregulation of aquaporins in water balance disorders. *J Intern Med* 2007; 261: 53-64.

Nonoguchi H, Knepper MA, Manganiello VC. Effects of atrial natriuretic factor on cyclic guanosine monophosphate and cyclic adenosine monophosphate accumulation in microdissected nephron segments from rats. *J Clin Invest* 1987; 79: 500-7.

Nonoguchi H, Sands JM, Knepper MA. ANF inhibits NaCl and fluid absorption in cortical collecting duct of rat kidney. *Am J Physiol* 1989; 256: 179-86.

Nonoguchi H, Owada A, Kobayashi N, Takayama M, Terada Y, Koike J, Ujiie K, Marumo F, Sakai T, Tomita K. Immunohistochemical localization of V2 vasopressin receptor along the nephron and functional role of luminal V2 receptor in terminal inner medullary collecting ducts. *J Clin Invest* 1995; 96: 1768-78.

Nonoguchi H, Inoue T, Mori T, Nakayama Y, Kohda Y, Tomita K. Regulation of aquaporin-2 by metabolic acidosis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2004; 287: 14-5.

Norregaard R, Jensen BL, Li C, Wang W, Knepper MA, Nielsen S, Frokiaer J. COX-2 inhibition prevents downregulation of key renal water and sodium transport proteins in response to bilateral ureteral obstruction. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289: 322-33.

Norregaard R, Jensen BL, Topcu SO, Diget M, Schweer H, Knepper MA, Nielsen S, Frokiaer J. COX-2 activity transiently contributes to increased water and NaCl excretion in the polyuric phase after release of ureteral obstruction. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292: 1322-33.

Novellas R, Simpson KE, Gunn-Moore DA, Hammond GJ. Imaging findings in 11 cats with feline dysautonomia. *J Feline Med Surg* 2010; 12: 584-91.

Osborne CA, Low DG, Perman V, Barnes DM. Neoplasms of the canine and feline urinary bladder: incidence, etiologic factors, occurrence and pathologic features. *Am J Vet Res* 1968; 29: 2041-55.

Osborne CA, Johnston GR, Polzin DJ, Kruger JM, Poffenbarger EM, Bell FW, Feeney DA, Goyal S, Fletcher TF, Newman JA, et al. Redefinition of the feline urologic syndrome: feline lower urinary tract disease with heterogeneous causes. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1984; 14: 409-38.

Osborne CA, Kruger JM, Lulich JP. Feline lower urinary tract disorders. Definition of terms and concepts. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1996a; 26: 169-79.

Osborne CA, Lulich JP, Kruger JM, Ulrich LK, Bird KA, Koehler LA. Feline urethral plugs. Etiology and pathophysiology. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1996b; 26: 233-53.

Osborne CA, Lulich JP, Thumchai R, Ulrich LK, Koehler LA, Bird KA, Bartges JW. Feline urolithiasis. Etiology and pathophysiology. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1996c; 26: 217-32.

Osborne CA, Caywood DD, Johnston GR, Polzin DJ, Lulich JP, Kruger JM, Ulrich LK. Feline perineal urethrostomy: a potential cause of feline lower urinary tract disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1996d; 26: 535-49.

Osborne CA, Kruger JM, Lulich JP, Bartges JW, Polzin DJ. Medical management of feline urethral obstruction. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1996e; 26: 483-98.

Osborne CA, Lulich JP, Forrester D, Albasan H. Paradigm changes in the role of

nutrition for the management of canine and feline urolithiasis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2009a; 39: 127-41.

Osborne CA, Lulich JP, Kruger JM, Ulrich LK, Koehler LA. Analysis of 451,891 canine uroliths, feline uroliths, and feline urethral plugs from 1981 to 2007: perspectives from the Minnesota Urolith Center. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2009b; 39: 183-97.

Pavia PR, Havig ME, Donovan TA, Craft D. Malignant peripheral nerve sheath tumour of the urinary bladder in a cat. *J Small Anim Pract* 2012; 53: 245-8.

Pereira DA, Aguiar JA, Hagiwara MK, Michelacci YM. Changes in cat urinary glycosaminoglycans with age and in feline urologic syndrome. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1672: 1-11.

Peterson LJ, Yarger WE, Schocken DD, Glenn JF. Post-obstructive diuresis: a varied syndrome. *J Urol* 1975; 113: 190-4.

Phillips SL, Polzin DJ. Clinical disorders of potassium homeostasis. Hyperkalemia and hypokalemia. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1998; 28: 545-64.

Polzin DJ, Osborne CA, Bartges JW. Management of postrenal azotemia. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1996; 26: 507-13.

Purkerson ML, Blaine EH, Stokes TJ, Klahr S. Role of atrial peptide in the natriuresis and diuresis that follows relief of obstruction in rat. *Am J Physiol* 1989; 256: 583-9.

Rieser TM. Urinary tract emergencies. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2005; 35: 359-73.

Rocha AS, Kudo LH. Water, urea, sodium, chloride, and potassium transport in

the in vitro isolated perfused papillary collecting duct. *Kidney Int* 1982; 22: 485-91.

Rocha AS, Kudo LH. Atrial peptide and cGMP effects on NaCl transport in inner medullary collecting duct. *Am J Physiol* 1990; 259: F258-68.

Roehrborn CG. Reporting of acute urinary retention in BPH treatment trials: importance of patient follow-up after discontinuation and case definitions. *Urology* 2002; 59: 811-5.

Rojek A, Fuchtbauer EM, Kwon TH, Frokiaer J, Nielsen S. Severe urinary concentrating defect in renal collecting duct-selective AQP2 conditional-knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 6037-42.

Rouse D, Leite M, Suki WN. ATP inhibits the hydrosmotic effect of AVP in rabbit CCT: evidence for a nucleotide P2u receptor. *Am J Physiol* 1994; 267: 289-95.

Ryndin I, Gulmi FA, Chou SY, Mooppan UM, Kim H. Renal responses to atrial natriuretic peptide are preserved in bilateral ureteral obstruction and augmented by neutral endopeptidase inhibition. *J Urol* 2005; 173: 651-6.

Saevik BK, Trangerud C, Ottesen N, Sorum H, Eggertsdottir AV. Causes of lower urinary tract disease in Norwegian cats. *J Feline Med Surg* 2011; 13: 410-7.

Sands JM, Nonoguchi H, Knepper MA. Vasopressin effects on urea and H₂O transport in inner medullary collecting duct subsegments. *Am J Physiol* 1987; 253: 823-32.

Sands JM, Schrader DC. An independent effect of osmolality on urea transport in rat terminal inner medullary collecting ducts. *J Clin Invest* 1991; 88: 137-42.

Sands JM. Regulation of renal urea transporters. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:

635-46.

Schaer M. Disorders of potassium metabolism. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1982; 12: 399-409.

Schwarz PD, Willer RL. Urinary bladder neoplasia in the dog and cat. *Probl Vet Med* 1989; 1: 128-40.

Segev G, Livne H, Ranen E, Lavy E. Urethral obstruction in cats: predisposing factors, clinical, clinicopathological characteristics and prognosis. *J Feline Med Surg* 2011; 13: 101-8.

Sklar AH, Schrier RW. Central nervous system mediators of vasopressin release. *Physiol Rev* 1983; 63: 1243-80.

Sonnenberg H, Wilson DR. The role of the medullary collecting ducts in postobstructive diuresis. *J Clin Invest* 1976; 57: 1564-74.

Sophasan S, Sorrasuchart S. Factors inducing post-obstructive diuresis in rats. *Nephron* 1984; 38: 125-33.

Stafford JR, Bartges JW. A clinical review of pathophysiology, diagnosis, and treatment of uroabdomen in the dog and cat. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 2013; 23: 216-29.

Star RA, Nonoguchi H, Balaban R, Knepper MA. Calcium and cyclic adenosine monophosphate as second messengers for vasopressin in the rat inner medullary collecting duct. *J Clin Invest* 1988; 81: 1879-88.

Stein L, Beraud JJ, Morissette M, Luz PD, Weil MH, Shubin H. Pulmonary edema during volume infusion. *Circulation* 1975; 52: 483-9.

Stewart GS, Fenton RA, Wang W, Kwon TH, White SJ, Collins VM, Cooper G,

Nielsen S, Smith CP. The basolateral expression of mUT-A3 in the mouse kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 286: 979-87.

Tashima Y, Kohda Y, Nonoguchi H, Ikebe M, Machida K, Star RA, Tomita K. Intranephron localization and regulation of the V1a vasopressin receptor during chronic metabolic acidosis and dehydration in rats. *Pflugers Arch* 2001; 442: 652-61.

Terris J, Ecelbarger CA, Nielsen S, Knepper MA. Long-term regulation of four renal aquaporins in rats. *Am J Physiol* 1996; 271: 414-22.

Terris JM, Knepper MA, Wade JB. UT-A3: localization and characterization of an additional urea transporter isoform in the IMCD. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 280: 325-32.

Thumchai R, Lulich J, Osborne CA, King VL, Lund EM, Marsh WE, Ulrich LK, Koehler LA, Bird KA. Epizootiologic evaluation of urolithiasis in cats: 3,498 cases (1982-1992). *J Am Vet Med Assoc* 1996; 208: 547-51.

Topcu SO, Norregaard R, Pedersen M, Wang G, Jorgensen TM, Frokiaer J. Regulation of aquaporins and sodium transporter proteins in the solitary kidney in response to partial ureteral obstruction in neonatal rats. *Urol Int* 2011; 87: 94-104.

Tournaire-Roux C, Sutka M, Javot H, Gout E, Gerbeau P, Luu DT, Bligny R, Maurel C. Cytosolic pH regulates root water transport during anoxic stress through gating of aquaporins. *Nature* 2003; 425: 393-7.

Uchida S, Sasaki S, Fushimi K, Marumo F. Isolation of human aquaporin-CD gene. *J Biol Chem* 1994; 269: 23451-5.

Ujiie K, Nonoguchi H, Tomita K, Marumo F. Effects of ANF on cGMP synthesis in inner medullary collecting duct subsegments of rats. *Am J Physiol* 1990; 259: 535-8.

van Vonderen IK, Wolfswinkel J, van den Ingh TS, Mol JA, Rijnberk A, Kooistra HS. Urinary aquaporin-2 excretion in dogs: a marker for collecting duct responsiveness to vasopressin. *Domest Anim Endocrinol* 2004; 27: 141-53.

Verkman AS, Mitra AK. Structure and function of aquaporin water channels. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 278: 13-28.

Vokes TP, Aycinena PR, Robertson GL. Effect of insulin on osmoregulation of vasopressin. *Am J Physiol* 1987; 252: 538-48.

Wade JB, Lee AJ, Liu J, Ecelbarger CA, Mitchell C, Bradford AD, Terris J, Kim GH, Knepper MA. UT-A2: a 55-kDa urea transporter in thin descending limb whose abundance is regulated by vasopressin. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 278: 52-62.

Waldhauser W, Vierhapper H, Nowotny P. Prolonged administration of human atrial natriuretic peptide in healthy men: evanescent effects on diuresis and natriuresis. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 956-9.

Wang W, Li C, Kwon TH, Knepper MA, Frokiaer J, Nielsen S. AQP3, p-AQP2, and AQP2 expression is reduced in polyuric rats with hypercalcemia: prevention by cAMP-PDE inhibitors. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 283: 1313-25.

Welch BD, Carlson NG, Shi H, Myatt L, Kishore BK. P2Y2 receptor-stimulated release of prostaglandin E2 by rat inner medullary collecting duct preparations. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 285: 711-21.

Wen H, Frokiaer J, Kwon TH, Nielsen S. Urinary excretion of aquaporin-2 in rat is mediated by a vasopressin-dependent apical pathway. *J Am Soc Nephrol* 1999a; 10: 1416-29.

Wen JG, Frokiaer J, Jorgensen TM, Djurhuus JC. Obstructive nephropathy: an update of the experimental research. *Urol Res* 1999b; 27: 29-39.

Westropp JL, Welk KA, Buffington CA. Small adrenal glands in cats with feline interstitial cystitis. *J Urol* 2003; 170: 2494-7.

Westropp JL, Kass PH, Buffington CA. Evaluation of the effects of stress in cats with idiopathic cystitis. *Am J Vet Res* 2006; 67: 731-6.

Willeberg P, Priester WA. Feline urological syndrome: associations with some time, space, and individual patient factors. *Am J Vet Res* 1976; 37: 975-8.

Wilson DR, Honrath U. Cross-circulation study of natriuretic factors in postobstructive diuresis. *J Clin Invest* 1976; 57: 380-9.

Wolf AV, Mc DM. Apparent and osmotic volumes of distribution of sodium, chloride, sulfate and urea. *Am J Physiol* 1954; 176: 207-12.

Wooley RE, Blue JL. Quantitative and bacteriological studies of urine specimens from canine and feline urinary tract infections. *J Clin Microbiol* 1976; 4: 326-9.

Wu CH, Buffington CA, Fraser MO, Westropp JL. Urodynamic evaluation of female cats with idiopathic cystitis. *Am J Vet Res* 2011; 72: 578-82.

Yanagisawa H, Moridaira K, Nodera M, Wada O. Ureteral obstruction enhances eicosanoid production in cortical and medullary tubules of rat kidneys. *Kidney Blood Press Res* 1997; 20: 398-405.

Yang B, Bankir L, Gillespie A, Epstein CJ, Verkman AS. Urea-selective concentrating defect in transgenic mice lacking urea transporter UT-B. *J Biol Chem* 2002; 277: 10633-7.

Yarger WE, Aynedjian HS, Bank N. A micropuncture study of postobstructive diuresis in the rat. *J Clin Invest* 1972; 51: 625-37.

Yarger WE, Schocken DD, Harris RH. Obstructive nephropathy in the rat:

possible roles for the renin-angiotensin system, prostaglandins, and thromboxanes in postobstructive renal function. *J Clin Invest* 1980; 65: 400-12.

Zerbe RL, Robertson GL. Osmoregulation of thirst and vasopressin secretion in human subjects: effect of various solutes. *Am J Physiol* 1983; 244: 607-14.

Zhang Y, Kohan DE, Nelson RD, Carlson NG, Kishore BK. Potential involvement of P2Y₂ receptor in diuresis of postobstructive uropathy in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 298: 634-42..

VIII. DANKSAGUNG

Der größte Dank gebührt meinen Eltern und meinem Bruder, die mich während der nicht immer ganz einfachen Zeit der Dissertation in jeder nur erdenklichen Art und Weise unterstützt und an mich geglaubt haben. Sie sind die beste Familie, die man sich wünschen kann.

Thiemo möchte ich dafür danken, dass er seit Jahren so verständnisvoll nicht nur die Unwägbarkeiten und Kompromisse mitträgt, die das Tierarztleben so mit sich bringt, sondern mir auch während dem anstrengenden Schreiben der Dissertation den Rücken freigehalten und mich nach Kräften unterstützt hat.

Ich bedanke mich auch bei meiner Betreuerin, Frau Dr. med.vet. Roswitha Dorsch, die mich durch ihre ruhige, verständnisvolle Art in kritischen Momenten überzeugt hat, nicht aufzugeben. Ihre Geduld und Hilfestellung sind maßgeblich daran beteiligt, dass diese Dissertation doch noch zu Ende gebracht wurde.

Auch meinen Freunden und Kollegen gilt mein Dank dafür, dass sie immer ein offenes Ohr für mich hatten, wenn es mal wieder nicht rechts vorwärts gehen wollte. Sie haben mich beruhigt und getröstet, wenn ich mich im Kreis drehte und am liebsten nicht mehr weitermachen wollte, und mich darin bestärkt, nicht aufzugeben.

Meiner Doktormutter, Frau Prof. Dr. Katrin Hartmann, möchte ich schließlich dafür danken, dass sie mir die Möglichkeit gab, eine Dissertation zu einem spannenden, klinischen Thema zu verfassen. Außerdem waren ihre geduldige Anleitung, ihre konstruktive Kritik, ihre guten Ideen und Ratschläge stets sehr hilfreich, meine Gedanken zu sortieren und Ordnung in das Chaos zu bringen.